

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

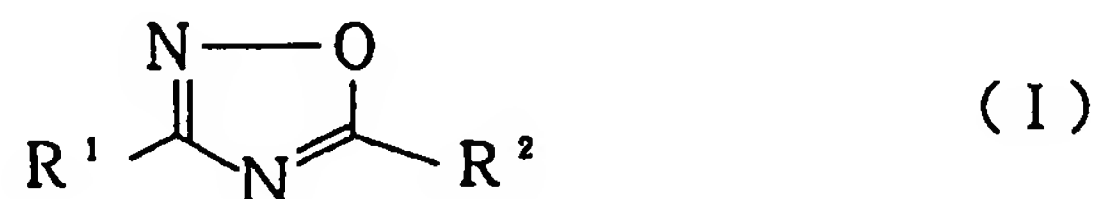


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

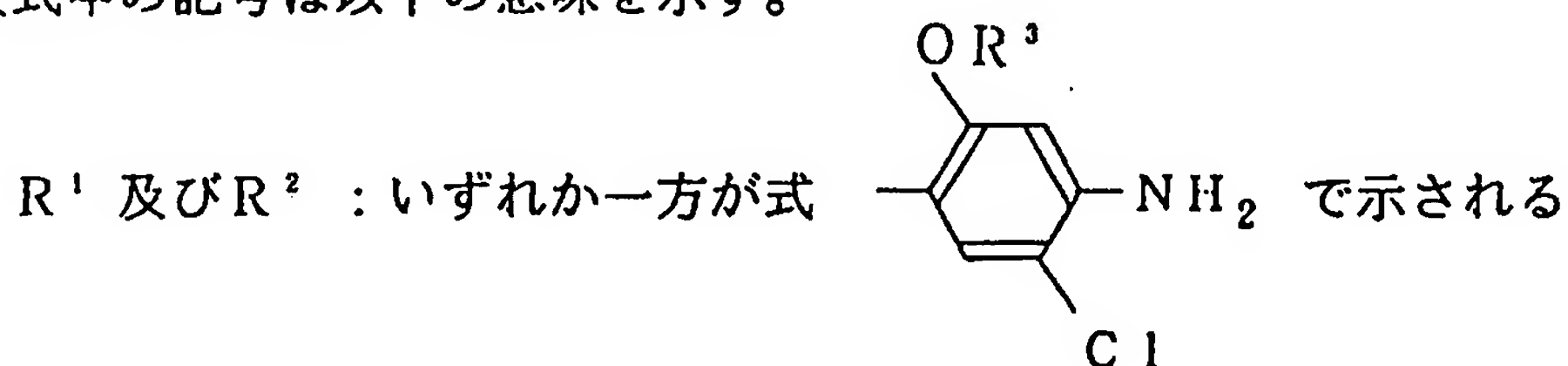
(51) 国際特許分類 C07D 413/04, 413/06, A61K 31/41, 31/435, 31/44, 31/445, 31/495, 31/55	A1	(11) 国際公開番号 WO 95/32965 (43) 国際公開日 1995年12月7日 (07.12.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00888 (22) 国際出願日 1994年6月1日(01. 06. 94) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 鈴木健師 (SUZUKI, Takeshi) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市高野台三丁目14番20号 Ibaraki, (JP) 岩岡 清 (IWAOKA, Kiyoshi) [JP/JP] 今西直樹 (IMANISHI, Naoki) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9号 Ibaraki, (JP) 鎌戸 毅 (KAMATO, Takeshi) [JP/JP] 〒270-11 千葉県我孫子市つくし野七丁目9番5号 Chiba, (JP) 宮田桂司 (MIYATA, Keiji) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市吾妻4丁目15番5-101 Ibaraki, (JP) 太田光昭 (OHTA, Mitsuaki) [JP/JP] 〒300-24 茨城県筑波郡谷和原村絹の台3丁目9番地11 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KG, KR, KZ, LK, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : OXADIAZOLE DERIVATIVE AND MEDICINAL COMPOSITION THEREOF (54) 発明の名称 オキサジアゾール誘導体及びその医薬組成物 <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"><div data-bbox="436 1913 1026 2084"><p>(I)</p></div><div data-bbox="1201 1856 1681 2199"><p>(a)</p></div></div> (57) Abstract <p>An oxadiazole derivative represented by general formula (I) and useful as a 5-HT₄ receptor agonist, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a medicinal composition thereof wherein one of R¹ and R² represents (a) and the other represents -A-Het; A represents a mere bond or lower alkylene; Het represents a monocyclic, fused or cross-linked heterocyclic group containing at least one nitrogen atom and bonded to A at the ring carbon atom; and R³ represents lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl.</p>		

(57) 要約

5-HT₄ 受容体作動薬として有用な下記一般式 (I) で示されるオキサジアゾール誘導体、その製薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物。



[式中の記号は以下の意味を示す。



基、他方が式 -A-He t で示される基、

A : 単なる結合又は低級アルキレン基、

He t : 少なくとも窒素原子を1つ含み、環上の炭素原子で -A- と結合する単環、縮合又は架橋のヘテロ環基、

R³ : 低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基。]

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイアランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

明 細 書

オキサジアゾール誘導体及びその医薬組成物

5 技術分野

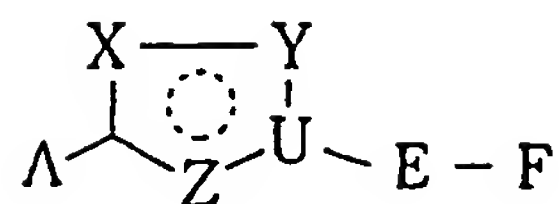
本発明は、5-H T₄ 受容体作動薬として有用なオキサジアゾール誘導体、その製薬学的に許容される塩、およびその医薬組成物に関する。

10 従来技術

セロトニン（5-H T）受容体には、複数のサブタイプが存在することが認識されており、5-H T₁、5-H T₂、5-H T₃、および5-H T₄ 受容体等に分類されている。

15 本発明の化合物は、中枢および末梢神経系、消化器系、心血管系、泌尿器系など生体に広く分布する5-H T₄ 受容体の有効かつ選択的な作動薬として作用する。本発明化合物は、直接的あるいは遠心性神経終末よりアセチルコリンを遊離させることにより間接的にその作用を発現する。従って、5-H T₄ 受容体作動薬は、中枢神経系、消化器系、循環器系などの障害に対して有用であろうと考えられる。

20 国際特許公開（WO）93/02677パンフレット（1993）には、5-H T₄ 受容体の拮抗剤としての使用のための薬剤の製造において、下式で示される化合物又は製薬学的に許容される塩の使用に関する発明が開示されている。

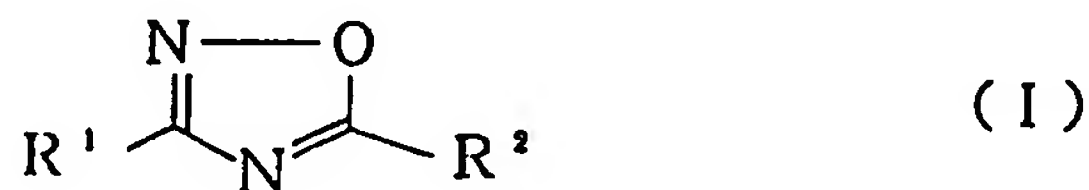


5 (ここに、 Λ 、X、Y、Z、U、E及びFは明細書中で定義されたものである)

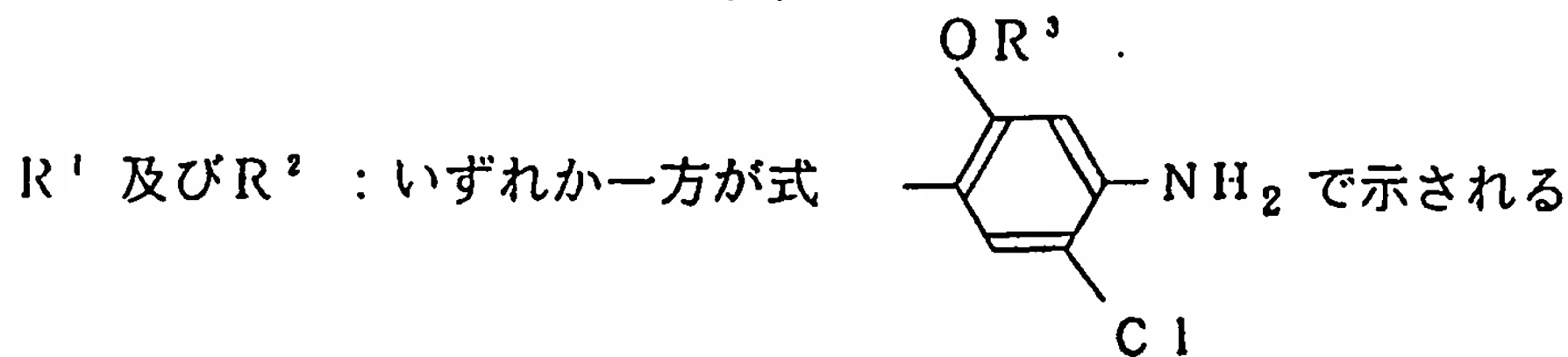
すなわち、この特許文献によれば、上記式に含まれるある化合物、特に具体的に開示された化合物は、5-HT₄受容体に対して拮抗作用を示すものであることが明示されている。

10 発明の開示

本発明者らは、このような技術水準下、5-HT₄受容体作動薬について鋭意研究した結果、下記一般式(I)で特定されるオキサジアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩が意外にも5-HT₄受容体作動活性を有することを知見して本発明を完成させるに至った。



[式中の記号は以下の意味を示す。



基、他方が式 $\text{---} \Lambda \text{---} \text{Het}$ で示される基、

25 Λ : 単なる結合又は低級アルキレン基、

Het : 少なくとも窒素原子を1つ含み、環上の炭素原子で $\text{---} \Lambda \text{---}$

と結合する単環、縮合又は架橋のヘテロ環基、

R^1 : 低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基。]

すなわち、本発明化合物は 1, 2, 4-オキサジアゾール環 3, 5 位の一方に 4-アミノ-5-クロロ-2-低級アルコキシフェニル基を有し、かつ他方に低級アルキレン鎖を介するか介さずして含窒素ヘテロ環と C-C 結合している点に化学構造上の特徴を有し、5-HT₁ 受容体に対して作動活性を有する点に薬理学上の特徴を有するものである。従って、本発明化合物は、その薬理活性の特徴に鑑み、本発明の薬理活性とは異なる 5-HT₁ 受容体拮抗活性を有する化合物について言及した前記 WO 93/02677 には、開示されていたものとは認められない新規化合物であるといえる。

従って、本発明の第一の目的は、上記一般式 (I) で示されるオキサジアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を提供することにある。

15 また、本発明の他の目的は、上記一般式 (I) で示されるオキサジアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物の提供にある。特に、本発明は、5-HT₁ 受容体作動薬としての上記医薬組成物の提供を目的とする。

20 以下に、本発明化合物につき詳述する。

本明細書の一般式の定義において、特に断わらない限り「低級」なる用語は炭素数が 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝上の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソ

ペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチル
ブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘ
キシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペ
ンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1,
5 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメ
チルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチ
ル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリ
メチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エ
チル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基
10 等が挙げられる。

また、『低級アルキレン基』としては、炭素数が1乃至6個のア
ルキレン基が好適であり、具体的には、メチレン基、エチレン基、
メチルメチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、2-プロピレ
ン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメ
15 チレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、
1-エチルエチレン基、2-エチルエチレン基、2, 2-ジメチル
エチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、エチルメチルメチレン
基、ペンタメチレン基、1-メチルテトラメチレン基、2-メチル
テトラメチレン基、3-メチルテトラメチレン基、4-メチルテト
20 ラメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、2, 2-ジメチ
ルトリメチレン基、3, 3-ジメチルトリメチレン基、1, 3-ジメ
チルトリメチレン基、2, 3-ジメチルトリメチレン基、1, 2-
ジメチルトリメチレン基、1, 1, 2-トリメチルエチレン基、ジ
エチルメチレン基、ヘキサメチレン基、1-メチルペンタメチレン
25 基、1, 1-ジメチルテトラメチレン基、2, 2-ジメチルテトラ
メチレン基等が挙げられる。

また、「少なくとも窒素原子を1つ含み、環上の炭素原子で—A—と結合する単環、縮合又は架橋のヘテロ環基」としては、具体的にはアジリジニル基、アゼチジニル基、ジアゼチニル基、ピロリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、ピラゾリル基、ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、トリアゾリル基、ジヒドロトリアゾリル基、テトラヒドロトリアゾリル基、テトラゾリル基、ジヒドロテトラゾリル基、テトラヒドロテトラゾリル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピペリジル基、ピリミジル基、ジヒドロピリミジル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピラジル基、ジヒドロピラジル基、ピペラジニル基、アゼピニル基、シヒドロアゼピニル基、テトラヒドロアゼピニル基、ヘキサヒドロアゼピニル基、ジアゼピニル基、ジヒドロジアゼピニル基、テトラヒドロジアゼピニル基、ヘキサヒドロジアゼピニル基（ホモピペラジニル基）、アゾカニル基などのヘテロ原子として窒素原子のみを1乃至4個含む単環式含窒素ヘテロ環基であって、環上の炭素原子で—A—と結合するもの（但し、Aが結合のとき、環上の炭素原子でオキサジアゾール環3位又は5位の炭素原子と直接結合する。以下同じ）、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、オキサジニル基、ジヒドロオキサジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、ジヒドロチアジニル基、チオモルホリニル基などのヘテロ原子として窒素原子及び酸素原子若しくは硫黄原子を含む単環式含窒素ヘテロ環基であって、環上の炭素原子で—A—と結合するもの、インドリル基、ジヒドロインドリル基、オクタヒドロインドリル基、イソインドリル基、ジヒドロイソインドリル基、オクタヒドロイソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、テ

トラヒドロベンズイミダゾリル基、オクタヒドロベンズイミダゾリル基、ベンゾピラゾリル基、テトラヒドロベンゾピラゾリル基、オクタヒドロベンゾピラゾリル基、キノリル基、テトラヒドロキノリル基、デカヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロキノリル基、デカヒドロキノリル基、フタラジニル基、テトラヒドロフタラジニル基、デカヒドロフタラジニル基、キノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、デカヒドロキノキサリニル基、キナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、デカヒドロキナゾリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロシンノリニル基、デカヒドロシンノリニル基、ピロリジジニル基（1-アザビシクロ〔3. 3. 0〕オクチル基）、キヌクリジニル基（1-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクチル基）、1-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル基）、7-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル基、1-アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクチル基、8-アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクチル基、1-アザビシクロ〔3. 3. 1〕ノニル基、9-アザビシクロ〔3. 3. 1〕ノニル基、1-アザビシクロ〔4. 2. 1〕ノニル基、9-アザビシクロ〔4. 2. 1〕ノニル基、インドリジジニル基、1-アザビシクロ〔4. 3. 0〕ノニル基、1-アザビシクロ〔3. 2. 2〕ノニル基、1-アザビシクロ〔4. 3. 1〕デシル基、10-アザビシクロ〔4. 3. 1〕デシル基、テトラヒドロピラゾロ〔1, 2-a〕ピラゾリル基、オクタヒドロピリダジノ〔1, 2-a〕ピリダジニル基、1, 4-ジアザ〔2. 2. 1〕ヘプチル基、1, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクチル基、1, 5-ジアザ〔3. 3. 1〕ノニル基などの、ヘテロ原子として窒素原子を1乃至2個含む縮合又は架橋型の二環式含窒素ヘテロ環基であって、環上の炭素原子で-A-に結合するもの等が挙げられる。

中でも、ピペリジニル基、ピペラジニル基などの窒素原子 1 乃至 2 個を含む単環式含窒素非芳香族ヘテロ環基、モルホリニル基、チオモルホリニル基などの窒素原子 1 個と酸素原子又は硫黄原子を 1 個含む単環式含窒素ヘテロ環基、ピロリジジニル基、インドリジジニル基、テトラヒドロピラゾロ [1, 2-a] ピラゾリル基、テトラヒドロベンズイミダゾリル基などの窒素原子を 1 乃至 2 個を含有する縮合型の二環式含窒素非芳香族ヘテロ環基やキヌクリジニル基、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル基などの窒素原子 1 乃至 2 個を含有する架橋型の二環式含窒素非芳香族ヘテロ環基であって、環上の炭素原子が-A-と結合するものが挙げられ、とりわけピペリジニル基、モルホリニル基、ピロリジジニル基、インドリジジニル基、テトラヒドロピラゾロ [1, 2-a] ピラゾリル基、テトラヒドロベンズイミダゾリル基、キヌクリジニル基、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル基であって環上の炭素原子で-Aと結合するものが好適な基として挙げられる。

上記の「少なくとも窒素原子を 1 つ含み、環上の炭素原子で-A-と結合する単環、縮合又は架橋の非芳香族ヘテロ環基」は、さらに置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、該ヘテロ環基の置換基として知られているものであれば特に限定はないが、好ましくは低級アルキル基などが挙げられる。低級アルキル基の具体例としては前記のものが挙げられる。

R³ が示す「低級アルケニル基」は炭素数が 2 乃至 6 個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチルアリル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチルアリル

基、1, 1-ジメチルビニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられる。

- 5 「低級アルキニル基」は、炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキニル基であって、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、
10 2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基等が例示される。

- 本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成する。本発明には化合物(I)の製薬学的に許容される全ての塩が含まれ、かかる塩としては具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン
15 酸などの無機酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、炭酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸との酸付加塩などが例示として挙げられる。

- 20 本発明化合物は、H e t の環上炭素原子で-A-と結合するものであり、また-A-の低級アルキレン基の種類によっては、不斉炭素原子を含み、光学異性体が存在する。また、本発明化合物には架橋環を有する化合物が含まれており、エンド-エキソ異性の立体異性体が存在する。本発明には、これら異性体の単離されたもの及び
25 その混合物が含まれる。

また、本発明化合物は、水和物、エタノール和物などの各種の溶

媒和物として、あるいは、結晶多形の物質として単離される場合もあり、本発明にはこれらの物質も包含される。

本発明化合物中、特に好適な化合物としては、H e t が単環式含窒素ヘテロ環基、又は縮合若しくは架橋型の二環式含窒素ヘテロ環基であって、その環上の炭素原子で-A-と結合した化合物、中でもH e t が窒素原子1乃至2個を含む単環式含窒素非芳香族ヘテロ環基、又は窒素原子1乃至2個を含む縮合若しくは架橋型の二環式含窒素非芳香族ヘテロ環基であって、その環上の炭素原子で-A-と結合した化合物、とりわけH e t がピペリジル基、モルホリニル基、ピロリジジニル基、インドリジジニル基、テトラヒドロピラゾロ[1, 2-a]ピラゾリル基、テトラヒドロベンズイミダゾリル基、キヌクリジニル基、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクチル基であって、その環上の炭素原子で-A-と結合した化合物が挙げられる。

特に好適な化合物としては、以下に例示する化合物が挙げられる。

- (1) 3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-アザビシクロ[3. 3. 0]オクト-5-イル)メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール又はその製薬学的に許容される塩。
- (2) 3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-アザビシクロ[3. 3. 0]オクト-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール又はその製薬学的に許容される塩〔特にその(3R*, 5R*)体、その(3R*, 5S*)体〕。
- (3) 3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(2-ピペリジルメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール

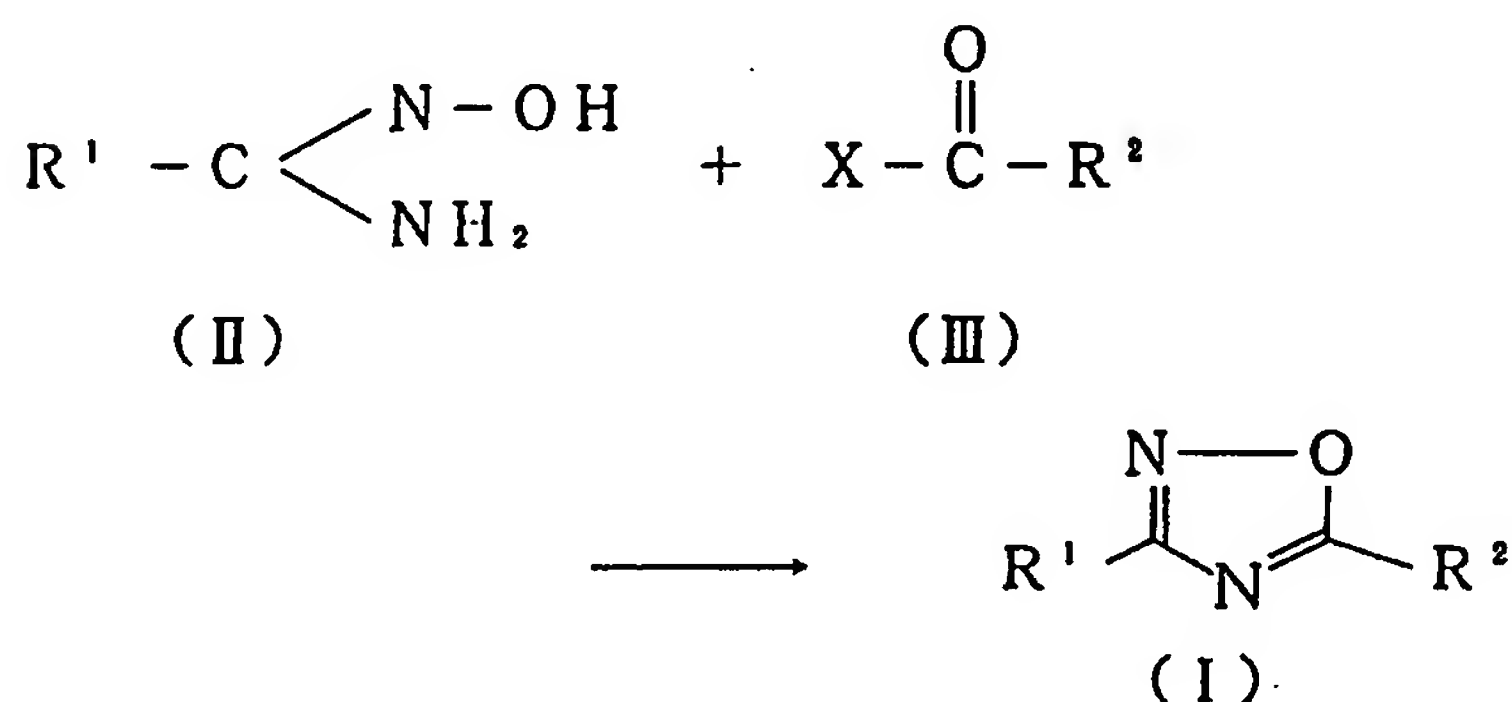
ル又はその製薬学的に許容される塩。

(4) 5-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-
3-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-
1,2,4-オキサジアゾール又はその製薬学的に許容される
5 塩。

(製造法)

本発明化合物は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を勘案して、種々の合成法を適用して製造できる。以下にその代表的な製法を例示する。

10 第一製法 (環化)



(式中、R¹ 及び R² は前記の意味を示し、Xはカルボン酸の活性化基を意味する)

20 本発明化合物 (I) は、一般式 (II) で示されるアミドキシム誘導体又はその塩と、一般式 (III) で示されるカルボン酸の活性化誘導体又はその塩とを反応させ、環化することにより製造できる。

ここに、カルボン酸の活性化誘導体としては、酸クロライド、酸
ブロマイドの如き酸ハライド；メチルエステル、エチルエステルの
25 如き酸エステル；オルトエステル；酸無水物；アミド、N-メチル
アミド、N-エチルアミドの如き置換又は未置換のアミドが挙げら

れ、特に好ましい活性化誘導体は酸エステルや酸ハライドが挙げられる。

本反応は、例えば活性化誘導体として酸エステルを用いるときは、
テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン等のエーテル系溶媒、
5 イソプロパノール、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒
やN, N-ジメチルホルムアミド等の反応に不活性な有機溶媒中、
化合物(II)と化合物(III)とを等モル乃至一方をやや過剰にし、
水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド等の塩基の存在下、
また必要によりモレキュラーシーブ(商品名)の如き吸湿剤の存在
10 下、室温乃至加温下、あるいは必要に応じて加熱還流下で行うのが
好ましい。また、活性化誘導体として酸ハライドを用いるときは、
テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン等のエーテル系溶媒等
の反応に不活性な有機溶媒中、加温下乃至加熱還流下に行うのが好
適である。

15 本発明化合物は、上記の製法で全て効率的に製造可能であるが、
例えばHetの窒素原子に低級アルキル基が置換した化合物は、フ
ェニルに置換したアミノ基を保護した対応するHetのイミノ化合
物と、低級アルキルハライド又は低級アルキルスルホネートとを、
ジメチルホルムアミド等の反応に不活性な有機溶媒中好ましくは水
20 素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリメチルアミン、トリエチルア
ミン等の塩基の存在下、室温乃至加熱下反応させた後、常法により
アミノ基の保護基を除去することによっても製造できるなど、種々
の方法を適用して製造することが可能である。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離化合物、その塩、
25 水和物、エタノール和物などの各種の溶媒和物、あるいは結晶多形
の物質として単離され、精製される。化合物(I)の製薬学的に許

容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離・精製は、抽出・分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行なわれる。

- 5 各種の異性体は、異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、エキソーエンド異性の立体異性体は、その異性体間の各種吸着剤に対する吸着親和性の差を利用して分画クロマトグラフィーに付すことなどにより分離することができる。

- 10 また、光学異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法（例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分画する方法等）により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

産業上の利用可能性

- 15 本発明化合物は、中枢および末梢神経系、消化器系、心血管系、泌尿器系などに存在する 5-H T₁ 受容体に対して特異的な作動活性を有することにより、精神分裂病、鬱病、不安、記憶障害、痴呆などの中枢神経系障害、また逆流性食道炎、非潰瘍性消化不良、腹部不定愁訴、胃内容うっ滞、鼓脹、悪心、嘔吐、偽性腸閉塞、慢性便秘、麻酔手術後の消化管機能不全、あるいは急・慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃神経症、胃下垂、糖尿病などの疾患に伴う消化管運動障害の予防・治療において有用である。さらに、本発明化合物は、心不全、心筋虚血など心機能不全に伴う疾患や、尿路閉塞・尿管結石あるいは前立腺肥大などに伴う排尿困難など泌尿器系の疾患
- 20
- 25 の予防・治療に用いることができる。また、本発明化合物は、抗侵害作用を有することにより、疼痛の閾値を増加させる鎮痛用の抗侵害

害剤としても有用である。

本発明化合物の薬理活性は以下の実験方法により確認されたものである。

本発明化合物の薬理作用は、以下の方法により確認された。

- 5 1) 本発明の化合物は、Craig, D. A. らの方法 [Craig, D. A. and Clarke, D. E. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 252, 1378-1386(1990)] に準じて実験した結果、ニューロン性の 5-H T₁ 受容体を介するモルモット摘出回腸縦走筋標本において、0.1 ~ 10 μ M で、5-H T₁ の 3 ~ 300 μ M と同様に、濃度依存的な電気刺激収縮増強作用を示した。例えば実施例 1 の化合物は、10 μ M で 86 % の電気刺激収縮増強作用を示した。
- 10

- 2) 本発明の化合物によるモルモット摘出回腸縦走筋電気刺激収縮増強作用は、Craig らの方法 [Craig, D. A. et al: Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol., 342, 9-16(1990)] に準じて実験した結果、5-H T₁ 受容体作動薬である 5-メトキシトリプタミン 10 μ M による脱感作用により消失した。
- 15

以上の結果から、本発明化合物は、強力かつ選択的な 5-H T₁ 受容体作動薬であることが示された。

- 一般式 (I) で示される化合物や製薬学的に許容されるその塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。
- 20

- 投与量は症状、投与対象の年齢、性別、体重等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人 1 日につき 0.1 ~ 200 mg、好ましくは 1 ~ 100 mg の範囲で 1 日 1 回から数回に分け
- 25

経口投与されるかまたは成人1日につき0.5mg～50mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、または、1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より
5 少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、
10 微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のよ
15 うな可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。
20

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤
25

としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明が実施例のもののみに限定されないことはいうまでもない。

本発明原料化合物中には新規な物質も含まれている。参考例を掲記し、その製法を示す。

なお、例中、MS はマススペクトル、NMR は核磁気共鳴スペクトルを示す。

参考例 1

(1) 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 (20.16 g) とジシクロヘキシルカルボジイミド (21.63 g) と 1-ヒドロキシベンズトリアゾール (14.18 g) のジメチルホルムアミド (300 ml) 溶液を室温で 20 時間攪拌した。生じた結晶を濾去後、濾液に室温下 30% アンモニア水を一気に加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に希アルカリ水溶液を加え結晶を濾取した。この結晶を水、エタノール、酢酸エチルで順次洗浄し、4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド

を 16.55 g (82%) 得た。

MS (EI) : m/z 200, 202 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 3.82(3H, s), 5.91(2H, brs), 6.47(1H, s), 7.22(1H, brs),

5 7.37(1H, brs), 7.70(1H, s)

(2) 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド (11.00 g) とオキシ塩化リン (50 ml) の混合溶液を 50℃ で 30 分間加温した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に水を加え炭酸カリウムでアルカリ性とした後、これを酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g) に付し、酢酸エチルで溶出し、ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1) で結晶化させ、4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンゾニトリル 7.46 g (75%) を得た。

15 MS (EI) : m/z 182, 184 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 3.81(3H, s), 6.39(2H, brs), 6.50(1H, s), 7.53(1H, s)

(3) 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンゾニトリル (10.32 g) とヒドロキシルアミン塩酸塩 (7.93 g)、無水炭酸カリウム (15.73 g) のエタノール (200 ml) 混合溶液を 20 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に水と酢酸エチルを加え、生じた結晶を濾取した。これを水及び酢酸エチルで洗浄し乾燥して 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドオキシム 10.72 g (88%) を得た。

25 MS (EI) : m/z 215, 217 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 3.72(3H, s), 5.48(2H, brs), 5.30(2H, brs), 6.48(1H, s),
7.23(1H, s), 9.23(1H, br)

参考例 2

ジエチルホスホノ酢酸エチル 7.39 g (33 mmol) と 60
5 %油性水素化ナトリウム 3.0 g (75 mmol) のジメトキシエ
タン 150 ml の混合溶液に 3-キヌクリジノン塩酸塩粉末 4.8
3 g (30 mmol) を室温下加え終夜攪拌した。反応液を減圧下
濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え希塩酸で抽出した。水層を炭酸カ
リウムでアルカリ性とし、再び酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル
10 層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮
して 3-キヌクリジニリデン酢酸エチル 4.24 g (Z:E \approx 9:
1) を得た。これを 4N 塩酸-酢酸エチル (6 ml) のエタノール
(100 ml) 中、10%パラジウム-炭素 0.85 g を触媒とし
て約 3.5 気圧 40℃で3日間接触還元した。反応液を濾過後濃縮
15 した残渣に酢酸エチルを加え希塩酸で抽出した。水層を炭酸カリウ
ムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和
食塩水で洗浄後減圧下濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラ
フィー (30 g) に付した。5%メタノール-クロロホルムで溶出
し、3-キヌクリジン酢酸エチル 3.77 g (64%) を得た。

20 MS (EI) : m/z 197 (M⁺)

NMR (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.26(3H, t, J=7Hz), 1.38-1.78(5H, m), 1.96-2.55(4H, m),
2.60-3.02(4H, m), 3.00-3.36(1H, m), 4.13(2H, q, J=7Hz)

参考例 3

25 エキソー 7- (3-ピロリジジノン) 酢酸エチル (2.11 g)
と 1M ボラン-テトラヒドロフラン溶液 (2.5 ml) のテトラヒド

ロフラン溶液 (25 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) の混合溶液を2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を3N塩酸に溶解し、1時間加熱還流した。さらに反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノール50 ml、濃硫酸3 mlに溶解後4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、弱アルカリ性とした後、再び減圧乾固させた。残渣の10%メタノール-クロロホルム可溶分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付した。アンモニア水-メタノール-クロロホルム (2:30:100) で溶出し、エキソ-3-ピロリジジン酢酸メチルを0.80 g得た。

MS (EI) : m/z 183 (M^+)

NMR (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.05-2.05(6H, m), 2.26-2.83(5H, m), 2.85-3.35(2H, m), 3.38-3.65(1H, m), 3.68(3H, s)

15 参考例 4

塩酸ヒドロキシルアミン0.61 g、ナトリウムメトキシド0.48 g、メタノール20 mlの懸濁液を室温で30分攪拌した。この混合物に8-シアノピロリジジン0.60 gのメタノール50 ml溶液を加え、3時間加熱還流した。沈澱物を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル-メタノール-アンモニア水=100:10:1) で精製し、灰色鱗粉状の8-ピロリジジンカルボキサミドオキシム0.40 gを得た。

MS (EI) : m/z 169 (M^+)

25 NMR (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.50-1.95(6H, m), 2.00-2.35(2H, m), 2.45-2.85(2H, m),

2.95-3.25(2H, m), 3.55(2H, br)

参考例 5

5 エンドー 7-メトキシカルボニル-3-ピロリジジノン 0.80 g (4.37 mmol) とナトリウムメトキシド 0.08 g (1.48 mmol) のメタノール (25 ml) 溶液を終夜加熱還流した。溶媒を留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 29%アンモニア水 = 100 : 1 : 0.1) で精製して 0.68 g (86%) の 7-メトキシカルボニル-3-ピロリジジノンのエキソ及びエンド体の混合物 (約 7 : 4) 10 を得た。

MS (EI) : m/z 183 (M⁺)

NMR (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.71-1.77(1H, m), 1.83-1.93(1.75H, m), 2.19-2.77(16.5H, m), 3.00-3.12(1H, m), 3.17-3.23(1.75H, m), 3.61-3.85(2.75H, m), 15 3.70(3H, s), 3.73(5.25H, s), 4.05-4.11(1.75H, m), 4.14-4.20(1H, m)

参考例 6

ピラゾリジン・2塩酸塩 (3.0 g)、2-(プロモメチル)アクリル酸メチル (1.15 g)、及び炭酸カリウム (10 g) のメタノール (50 ml) 溶液を 50℃で5時間攪拌した。反応液を濾過後、濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) 20 に付した。メタノール-クロロホルム (1 : 10) で溶出して (2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ピラゾロ [1, 2-a] ピラゾール-2-カルボン酸メチルを 0.40 g 得た。

25 MS (GC/MS) : m/z 170 (M⁺)

NMR (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.95-2.32(2H, m), 2.75-3.45(9H, m), 3.71(3H, m)

実施例 1

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドオキシム3.
00 g (13.9 mmol) のテトラヒドロフラン (200 ml)
5 溶液にアルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム0.83 g (60% ;
20.9 mmol) を添加後、60℃で加熱して20分間攪拌した。
反応液を室温まで冷却し、8-ピロリジジン酢酸エチルエステル4.
17 g (21.1 mmol) を加えて5時間加熱還流した。反応混
合物を濾過後、濾液を減圧留去して得た残留物をシリカゲルカラム
10 クロマトグラフィー (溶出液 : 酢酸エチル : メタノール : 29% の
アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1) で精製して2.61 g の3-
(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-
アザビシクロ[3.3.0]オクト-5-イル)メチル-1,2,
4-オキサジアゾールを得た。

15 融点 170-172℃

元素分析値 (C₁₇H₂₁N₄O₂ Cl として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理論値	58.53	6.07	16.06	10.16
実験値	58.45	6.16	15.79	9.94

20 MS (FAB) : m/z 349, 351 (M⁺ + 1)

NMR (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.60-2.20(8H, m), 2.50-2.80(2H, m), 3.00-3.30(2H, m), 3.0
4(2H, s), 3.91(3H, s), 4.36(2H, brs, NH₂), 6.38(1H, s), 7.98(1H, s)

実施例 2

25 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドオキシム0.
57 g (2.64 mmol) のジメチルホルムアミド (17 ml)

溶液に、アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム 0.106 g (60 % ; 2.65 mmol) を添加後、60℃に加熱して20分間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、5-カルボメトキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール 0.40 g (2.22 mmol) を加えて室温で5時間撹拌した。反応混合物を濾過後、濾液を減圧留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール：29%アンモニア水=100：1：0.1→50：1：0.1→10：1：0.1) で精製して0.24 g (31%) の3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾールを得た。これはメタノール中、フマル酸を加え析出した結晶を再結晶してフマル酸塩とした。

融点 213-215℃ メタノール

元素分析値 (C₁₆H₁₆N₅O₂Cl・C₄H₄O₄ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	52.01	4.36	15.16	7.68
実験値	51.73	4.36	15.17	7.66

MS (EI) : m/z 345, 347 (フリー体としてM⁺)

NMR (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.8-3.7(7H, m), 3.80(3H, s, OCH₃), 6.00(2H, s, NH₂), 6.58(1H, s), 6.64(2H, s, fumaric acid), 7.68(1H, s), 7.71(1H, s)

実施例2と同様にして以下の実施例3～9の化合物を得た。

実施例3

(4R*, 5R*)-3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-アザビシクロ[3.3.0]オクト-4-イル)メチル-1,2,4-オキサジアゾール

融点 90 - 92 °C 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析値 (C₁₇H₂₁N₄O₂ Cl として)

		C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
	理論値	58.53	6.07	16.06	10.16
5	実験値	58.61	6.01	15.78	10.06

MS (EI) : m/z 348, 350 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ : 1.16-2.15(7H, m), 2.32-3.37(6H, m), 3.41-3.80(1H, m), 3.90(3H, s), 4.45(2H, brs), 6.38(1H, s), 7.95(1H, s)

10 実施例 4

3 - (4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 -
(1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル) メチル - 1,
2, 4 - オキサジアゾール

融点 198 - 200 °C 酢酸エチル

15 MS (EI) : m/z 348, 350 (M⁺)

NMR (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.05-1.94(6H, m), 1.95-3.21(6H, m), 3.00(2H, d), 3.78(3H, s), 5.96(2H, s), 6.56(1H, s), 7.68(1H, s)

実施例 5

20 3 - (4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 -
(1 - メチル - 3 - ピペリジル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

融点 150 - 151 °C 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析値 (C₁₅H₁₉N₄O₂ Cl として)

		C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
25	理論値	55.81	5.93	17.36	10.98
	実験値	55.73	5.87	17.10	10.78

MS (EI) : m/z 322 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ : 1.44-2.59(6H, m), 2.34(3H, s), 2.60-2.97(1H, m), 3.06-3.45(2H, m), 3.90(3H, s), 4.37(2H, brs), 6.38(1H, s), 7.95(1H, s)

5 実施例 6

3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-アザビシクロ[3.3.0]オクト-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール

融点 178-180℃

10 元素分析値 (C₁₆H₁₉N₄O₂Cl・0.25H₂Oとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理論値	56.64	5.79	16.51	10.45
実験値	56.61	5.54	16.66	10.64

MS (EI) : m/z 334, 336 (M⁺)

15 NMR (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.89-2.10(6H, m), 2.30-2.90(4H, m), 3.15-3.45(2H, m), 3.90(3H, s, OCH₃), 4.33(2H, br, NH₂), 6.37(1H, s), 8.00(1H, s)

実施例 7

20 3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-メチル-4-ピペリジル)-1,2,4-オキサジアゾール

融点 146-148℃ 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析値 (C₁₅H₁₈N₄O₂Clとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理論値	55.81	5.93	17.36	10.98
25 実験値	55.54	5.81	17.33	10.92

MS (EI) : m/z 322, 324 (M⁺)

NMR (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.82-2.43(6H, m), 2.30(3H, s), 2.70-3.19(3H, m), 3.90(3H, s), 4.38(2H, brs), 6.38(1H, s), 7.95(1H, s)

実施例 8

- 5 1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3-カルボン酸塩酸塩
0. 50 g (2. 61 mmol) に塩化チオニル 4 ml を加え、3
0 分間加熱還流した。塩化チオニルを減圧留去した残留物にテトラ
ヒドロフラン 5 ml を加え、攪拌下、4-アミノ-5-クロロ-2-
10 -メトキシベンズアミドキシム 0. 60 g (2. 78 mmol) の
テトラヒドロフラン (7 ml) 懸濁液を加えた。さらに室温で15
分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エ
チルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無
水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を留去した残留物に1, 4-ジオ
15 キサン 1.0 ml とモレキュラーシーブス 4 A (商品名) 0. 5 g を
加えて、13時間加熱還流した。反応混合物をセライトで濾過し、
濾液を留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(酢酸エチル：メタノール：29%アンモニア水=50：1：0.
1→10：1：0. 1) で精製して、0. 05 g (5. 7%) の3-
(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-
20 -アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3-イル)-1, 2, 4-
オキサジアゾールを得た。これは、メタノール中フマル酸を加えて
析出した結晶を、メタノールから再結晶して、フマル酸塩とした。

融点 207-208°C メタノール

MS (FAB) : m/z 334, 336 (フリー体としてM⁺)

- 25 NMR (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.4-3.4(12H, m), 3.79(3H, s, OCH₃), 5.97(2H, d), 6.54(2H, s,

fumaric acid), 6.56(1H, s), 7.71(1H, s)

実施例 9

(1) 7-メトキシカルボニル-3-ピロリジジノンの異性体混合物 0.51 g (2.78 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 1 M ボラン・テトラヒドロフランコンプレックス テトラヒドロフラン溶液 2 ml (2 mmol) を加え 1 時間加熱還流し、さらに上記ボラン試薬 4 ml (4 mmol) を添加後、3 時間還流した後、再度ボラン試薬 2 ml (2 mmol) を加え 1 時間還流した。反応液を冷却後、メタノール 10 ml と濃塩酸 10 ml の混液を加え、終夜放置した後、2 時間加熱還流した。冷却後炭酸水素ナトリウムを添加して反応液を中和した後、溶媒を留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 1) で精製して、0.48 g (100%) の 1-ピロリジジンカルボン酸メチルのエキソ体及びエンド体の混合物を得た。

(2) 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドキシム 0.46 g (2.13 mmol) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム 0.086 g (60%, 2.15 mmol) を添加後、60℃に加熱して 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、前述のアミノエステル混合物 0.30 g (1.77 mmol) とモレキュラーシーブス 4A (商品名) 0.8 g を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール：29%アンモニア水 = 50 : 1 : 0.1 → 10 : 1 : 0.1 → 5 : 1 : 0.1) で精製して、0.18 g (30%) の (4R*, 5R*)-3-(4-

アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-アザビ
シクロ[3.3.0]オクト-4-イル)-1,2,4-オキサジ
アゾール(9-a)及び上記化合物のエキソ、エンド体の混合物を
0.04 g得た。前者は、メタノール中、フマル酸を加えて析出し
5 た結晶をメタノールから再結晶することによって、ヘミフマル酸塩
を導いた。後者は、さらに薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル：
メタノール：29%アンモニア水=5：1：0.1：2回展開)で
精製することによって0.01 gの(4R*, 5R*)-3-(4
-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-アザ
10 ビシクロ[3.3.0]オクト-4-イル)-1,2,4-オキサ
ジアゾール(9-a)と0.02 g(3.4%)の上記化合物の
(4R*, 5S*)体(9-b)を得た。ここで得た(4R*, 5
S*)体を酢酸エチルで結晶化し、酢酸エチルから再結晶した。こ
れをメタノール中、フマル酸を加えて結晶化し、メタノール-酢酸
15 エチルから再結晶してフマル酸塩とした。

化合物(9-a)：

融点 231-233°C メタノール

元素分析値(C₁₈H₁₉N₄O₂ · 1/2 C₄H₄O₄ · 1/4
H₂Oとして)

20		C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
	理論値	54.41	5.45	14.10	8.92
	実験値	54.28	5.46	14.11	8.84

MS(EI)：m/z 334, 336(フリー体としてM⁺)

NMR(DMSO-d₆, TMS内部標準)

25 δ：1.7-3.5(12H, m), 3.78(3H, s, OCH₃), 5.98(2H, brs, NH₂), 6.5
0(1H, s, fumaric acid), 6.56(1H, s), 7.69(1H, s)

化合物 (9 - b) :

融点 170°C (dec)、メタノール-酢酸エチル

MS (FAB) : m/z 335, 337 (フリー体として $M^+ + 1$)

5 high resolution mass (m/z): 334, 115813; calcd(for $C_{18}H_{19}N_4O_2Cl$) : 334, 119654

NMR (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1.1-4.1(12H, m), 3.79(3H, s, OCH_3), 6.01(2H, brs, NH_2), 6.52(2H, s, fumaric acid), 6.56(1H, s), 7.70(1H, s)

10 実施例 10

8-ピロリジジンカルボキサミドオキシム 0.40 g、粉末状の
モレキュラーシーブス 4A (商品名) 1.0 g、ジメチルホルムア
ミド 15 ml の懸濁液を室温で 30 分攪拌した。この混合物に 60
%油性水素化ナトリウム 0.31 g を加え、さらに室温で 30 分攪
15 拌後、4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸メチルエス
テル 0.71 g のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液を加え、得ら
れた混合物を 80°C で 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、減圧下で
濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出液: クロロホルム-メタノール-アンモニア水 = 100 : 1
20 0 : 1) で精製し、無色油状の遊離塩基 0.24 g を得た。この遊
離塩基をエタノール-エーテルの混合溶媒中フマル酸と処理するこ
とにより 5-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)
-3-(1-アザビシクロ[3.3.0]オクト-5-イル)-1,
2,4-オキサジアゾール フマル酸塩 0.12 g を得た。

25 元素分析値 ($C_{18}H_{19}N_4O_2Cl \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.5H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	52.23	5.26	12.18	7.71
実験値	52.51	4.98	12.13	7.80

融点 177 - 179 °C

5 MS (FAB) : m/z 335, 337 (M⁺ + 1)

NMR (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.83-1.90(6H, m), 2.30-2.36(2H, m), 2.65-2.69(2H, m), 2.95-3.08(2H, m), 3.82(3H, s, O-CH₃), 6.33(2H, s, fumarate), 6.54(1H, s), 7.76(1H, s)

10 実施例 11と同様にして、以下の実施例 12の化合物を合成した。

実施例 11

5 - (4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 -
(1 - アザビシクロ [3. 3. 0] オクト - 5 - イル) メチル - 1,
2, 4 - オキサジアゾール・0. 5 フマル酸塩

15 融点 210 - 212 °C

MS (FAB) : m/z 349, 351 (フリー体としてM⁺ + 1)

NMR (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.90-2.45(8H, m), 3.30-4.20(4H, m), 3.80(2H, s), 3.89(3H, s), 6.34(1H, s), 6.45(2H, brs), 6.56(1H, s), 7.66(1H, s)

20 実施例 12

(1) ヒドロキシルアミン塩酸塩 0. 42 g (6. 0 mmol) と
ナトリウムメトキシド 0. 33 g (6. 0 mmol) にメタノール
10 ml を加え、30 分間加熱還流した。冷却後、1 - アザビシク
ロ [2. 2. 2] オクト - 3 - カルボニトリル塩酸塩 0. 52 g

25 (3. 0 mmol) とナトリウムメトキシド 0. 17 g (3. 0 mmol) を添加して、さらに3時間加熱還流した。反応液を冷却後、

不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物にクロロホルムを加え、不溶物を濾取し、これを少量のメタノールに溶解した。不溶物をさらに濾去し、溶媒を減圧留去して、0.50 g (98%) の1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3-カルボキサミドキシムを得た。

5

(2) (1) で得た1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3-カルボキサミドキシム0.18 g (1.06 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液にモレキュラーシーブス4A (商品名) 0.4 gを加えた。さらに、水素化ナトリウム0.044 g (60% : 1.1 mmol) を加えて、60℃で30分間攪拌した。室温まで冷却した後、4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸メチル0.688 g (3.19 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液を加えて、2時間加熱還流した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール : 29%アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1) で精製して0.09 g (25%) の5-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾールを得た。これを、メタノール中フマル酸を加えて析出した結晶をメタノール-酢酸エチルから再結晶してヘミフマル酸塩とした。

10

15

20

融点 230-232℃ メタノール-酢酸エチル

元素分析値 ($C_{16}H_{19}N_4O_2 \cdot Cl \cdot 1/2 C_4H_4O_4$ として)

		C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
25	理論値	55.03	5.39	14.26	9.02
	実験値	55.16	5.27	14.30	8.83

MS (EI) : m/z 334, 336 (フリー体として M^+)

NMR (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.4-3.4(12H, m), 3.83(3H, s, OCH₃), 6.36(2H, brs, NH₂), 6.48(1H, s), 6.56(1H, s), 7.80(1H, s)

5 実施例 13 ~ 20

実施例 1 または 2 の合成法と同様に処理して以下の化合物を得た。

実施例 13

3 - (4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 -
(1 - アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン - 5 - イル) メチル - 1,
10 2, 4 - オキサジアゾール

融点 146 - 148 °C

元素分析値 (C₁₈H₂₃N₄O₂Cl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	58.14	6.51	15.07	9.53
15 実験値	57.91	6.15	14.39	10.05

MS (FAB) : m/z 363, 365 ($M^+ + 1$)

NMR (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.20-2.00(10H, m), 2.60-2.80(2H, m), 3.00-3.28(2H, m), 3.
30(3H, s), 3.78(2H, s), 5.95(2H, brs, NH₂), 6.56(1H, s), 7.67(1H,
20 s)

実施例 14

3 - (4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 -
(1, 4 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 2 - イル) メチ
ル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

25 融点 180 - 182 °C

元素分析値 (C₁₈H₂₀N₆O₂Cl · 0.5H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	53.56	5.90	19.52	9.88
実験値	53.66	6.04	18.46	8.57

MS (EI) : m/z 349, 351 (M⁺)

5 NMR (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 2.40-3.30(12H, m), 3.35-3.42(1H, m), 3.90(3H, s), 4.40(2H, brs, NH₂), 6.38(1H, s), 7.94(1H, s)

実施例 15

10 (3R*, 5R*)-3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-アザビシクロ[3.3.0]オクト-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール・フマル酸塩

融点 211-212°C

元素分析値 (C₂₀H₂₃N₄O₆Clとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
15 理論値	53.28	5.14	12.43	7.86
実験値	53.85	5.97	12.82	7.95

MS (FAB) : m/z 335, 337 (M⁺ + 1)

NMR (DMSO-d₆, TMS内部標準)

20 δ : 1.50-1.75(2H, m), 1.80-1.95(1H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.29-2.40(1H, m), 2.70-2.80(2H, m), 3.78(3H, s), 3.84(1H, quint, J=7.0Hz), 5.99(2H, brs, NH₂), 6.48(2H, s), 6.55(1H, s), 7.69(1H, s)

実施例 16

25 (3R*, 5S*)-3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-アザビシクロ[3.3.0]オクト-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール・フマル酸塩

融点 199-200°C

元素分析値 ($C_{20}H_{23}N_4O_8 \cdot Cl \cdot 0.25H_2O$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理論値	52.75	5.20	12.30	7.79
実験値	52.87	5.16	12.16	7.59

5 MS (FAB) : m/z 335, 337 ($M^+ + 1$)

NMR (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.70-2.20(5H, m), 2.60-2.67(1H, m), 3.00-3.10(1H, m), 3.10-3.30(2H, m), 3.79(3H, s), 3.80-3.90(2H, m), 4.00-4.15(1H, m), 6.02(2H, brs, NH_2), 6.52(2H, s), 6.56(1H, s); 7.70(1H, s)

10 実施例 17

3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(2-ピペリジル)メチルー1, 2, 4-オキサジアゾール

融点 101-103°C

元素分析値 ($C_{15}H_{19}N_4O_2 \cdot Cl$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理論値	55.81	5.93	17.36	10.98
実験値	55.53	5.89	17.34	11.14

MS (EI) : m/z 322, 324 (M^+)

NMR (CDCl $_3$, TMS内部標準)

20 δ : 1.00-2.00(6H, m), 2.60-3.20(5H, m), 3.91(3H, s), 4.36(2H, brs, NH_2), 6.38(1H, s), 7.96(1H, s)

実施例 18

3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ピラゾロ[1, 2-a]ピラゾール-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール

25

融点 156-157°C 酢酸エチルーヘキサン

元素分析値 (C₁₅H₁₈N₅O₂Clとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理論値	53.65	5.40	20.86	10.56
実験値	53.18	5.43	20.42	10.34

5 MS (EI) : m/z 335, 337 (M⁺)

NMR (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.95-2.40(2H, m), 2.80-3.20(5H, m), 3.31-3.70(4H, m), 3.91(3H, s), 4.39(2H, brs), 6.38(1H, s), 7.96(1H, s)

実施例 19

10 3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(4-イミダゾリル)メチル-1,2,4-オキサジアゾール

融点 224℃~(Dec.)

元素分析値 (C₁₃H₁₂N₅O₂Clとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
15 理論値	51.07	3.96	22.91	11.60
実験値	50.66	3.98	22.29	11.49

MS (EI) : m/z 305, 307 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆, TMS内部標準)

20 δ : 3.88(3H, s), 4.25(2H, s), 5.15(2H, s), 6.52(1H, s), 6.98(1H, s), 7.65(1H, s), 7.85(1H, s)

実施例 20

3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(2-ピリジル)メチル-1,2,4-オキサジアゾール

融点 172-174℃

25 元素分析値 (C₁₆H₁₃N₄O₂Clとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	56.88	4.13	17.69	11.19
実験値	56.81	4.30	16.93	10.62
MS (EI) : m/z	316, 318 (M ⁺)			

5 NMR (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 3.89(3H, s), 4.39(2H, brs, NH₂), 4.47(2H, s), 6.37(1H, s),
7.21(1H, t, J=5.0Hz), 7.34(1H, d, J=8.0Hz), 7.67(1H, m), 7.96(1H,
s), 8.67(1H, d, J=3.0Hz)

以下実施例で得られた化合物の構造を表 1 に示す。

表 1

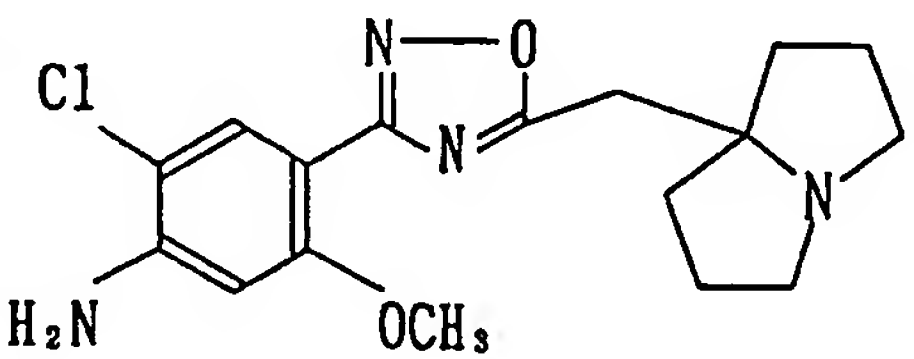
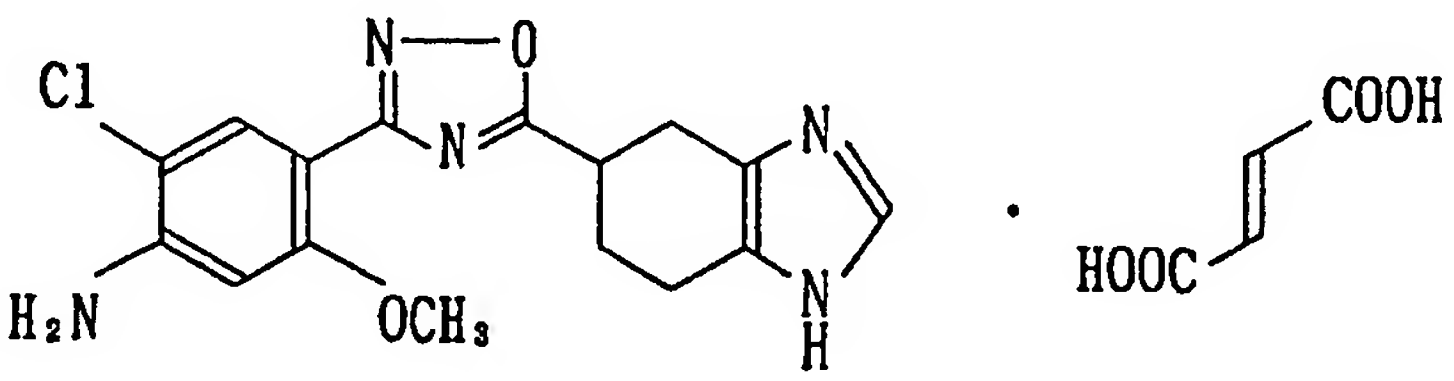
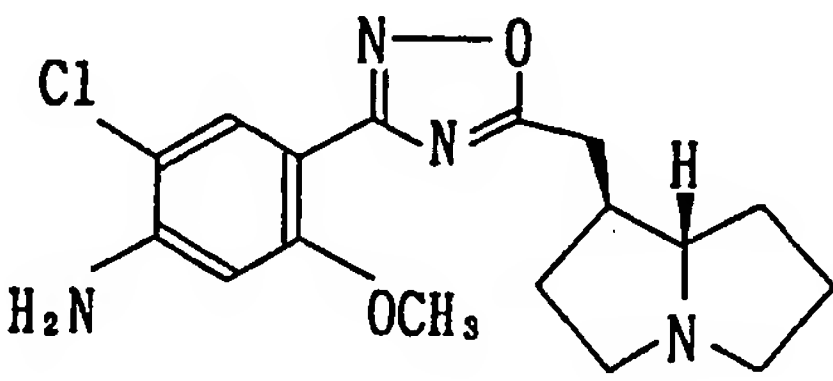
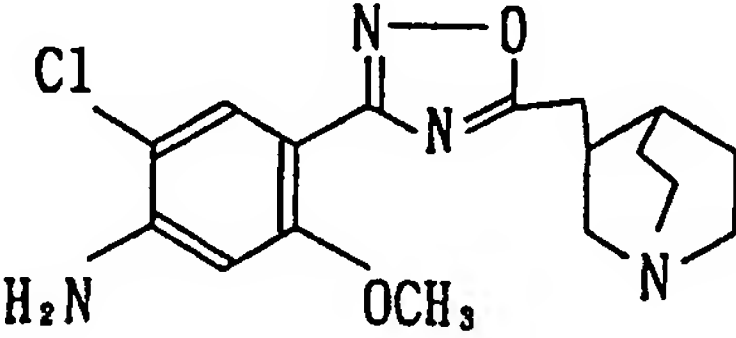
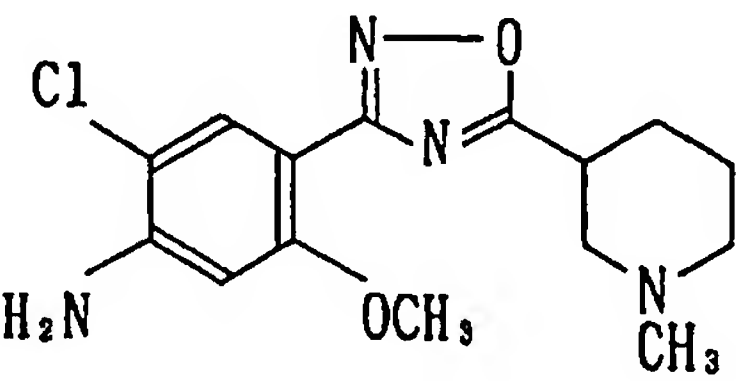
実施例番号	化 学 構 造 式
1	
2	
3	
4	
5	

表 1 (つづき)

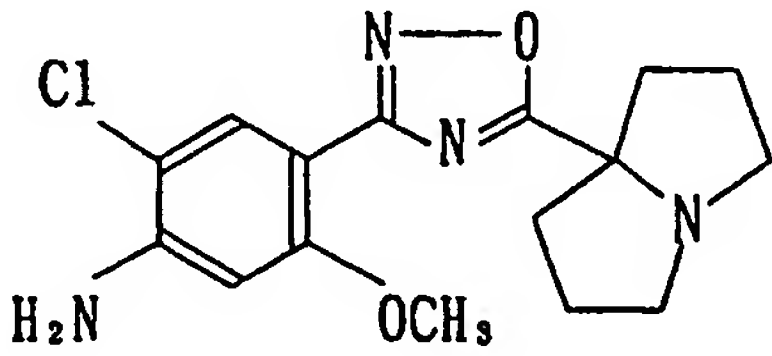
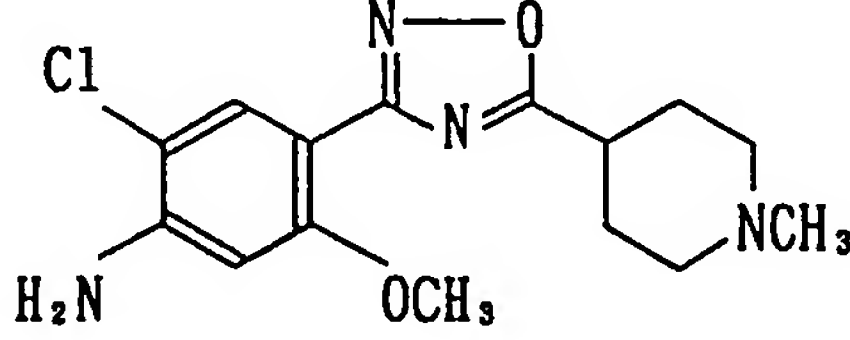
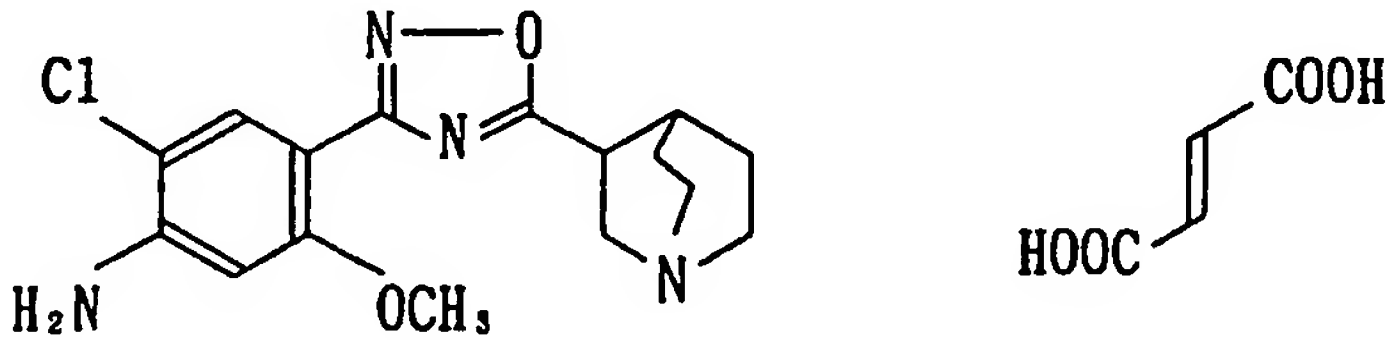
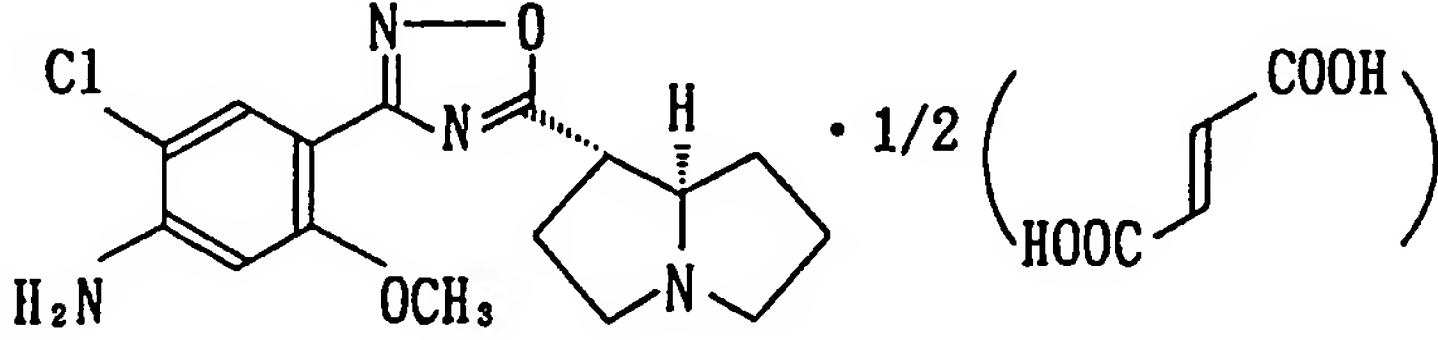
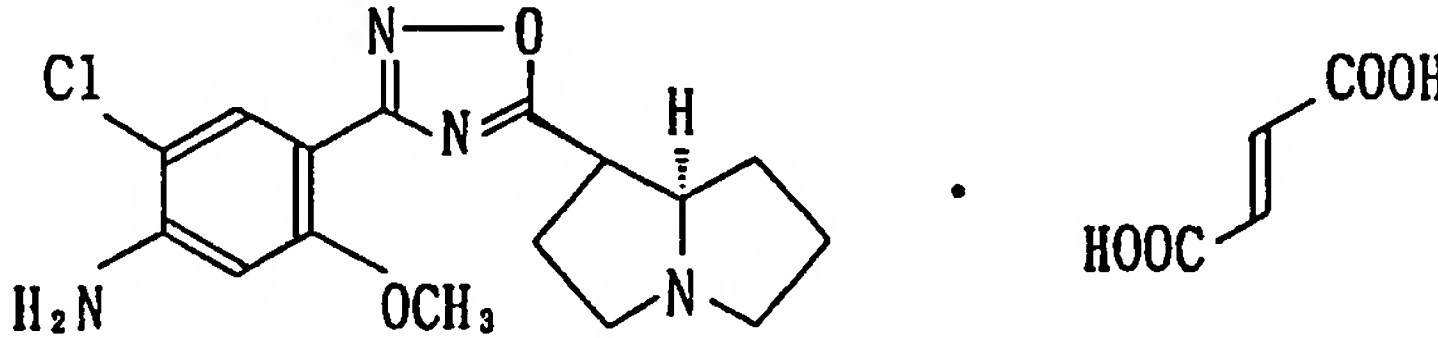
実施例番号	化 学 構 造 式
6	
7	
8	
9 - a	
9 - b	

表 1 (つづき)

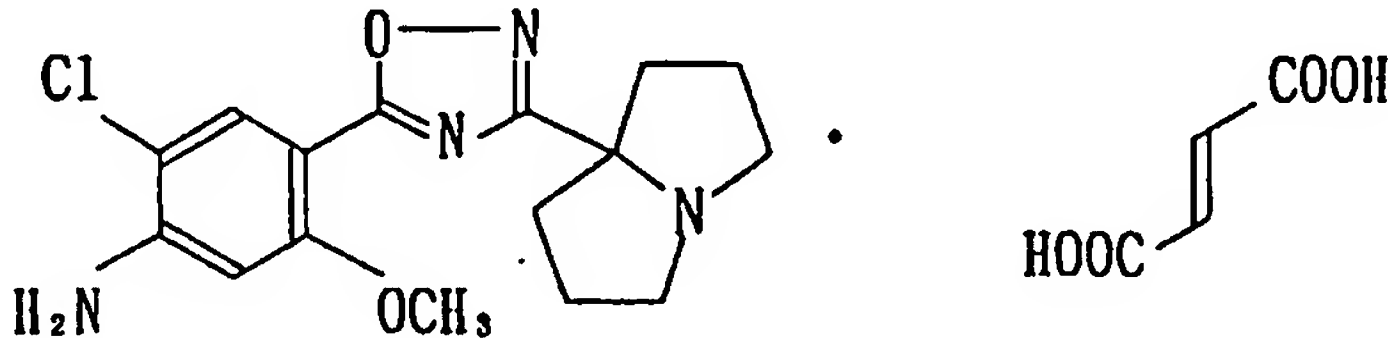
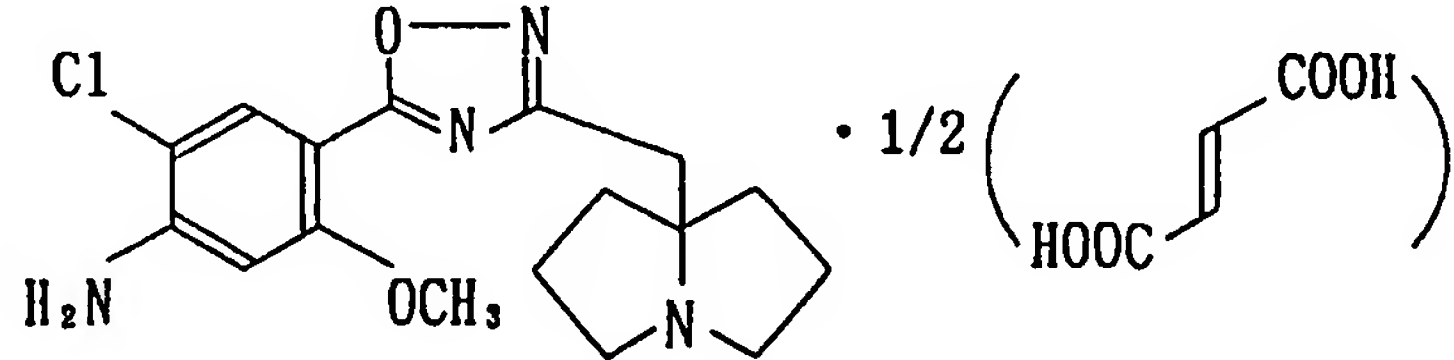
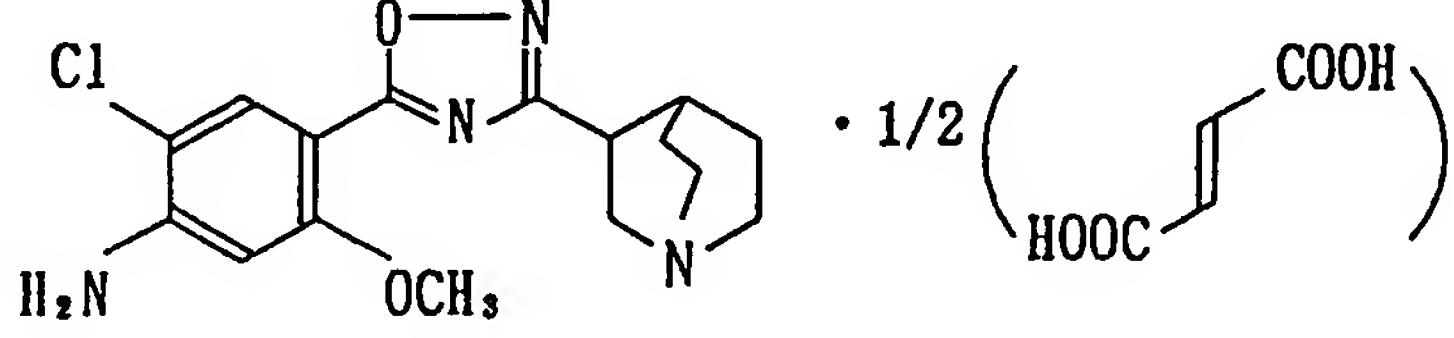
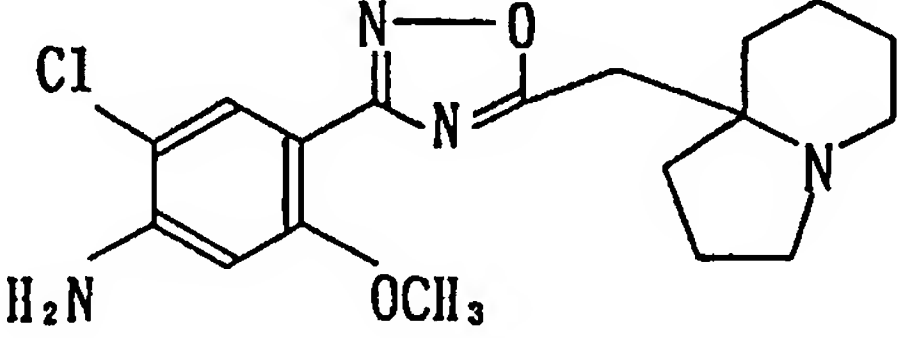
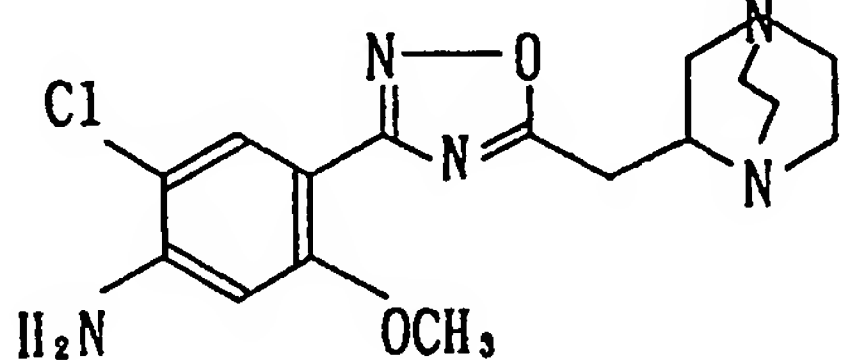
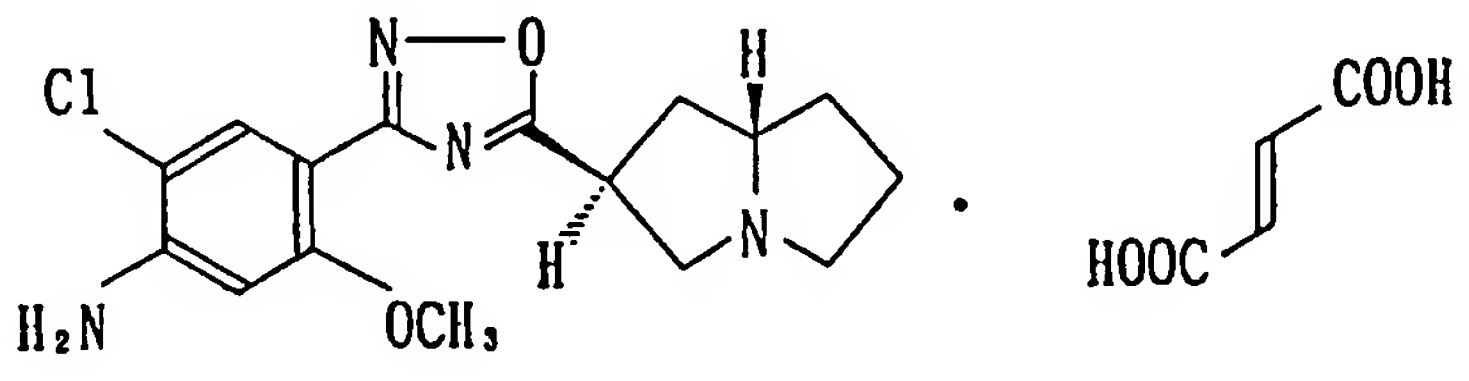
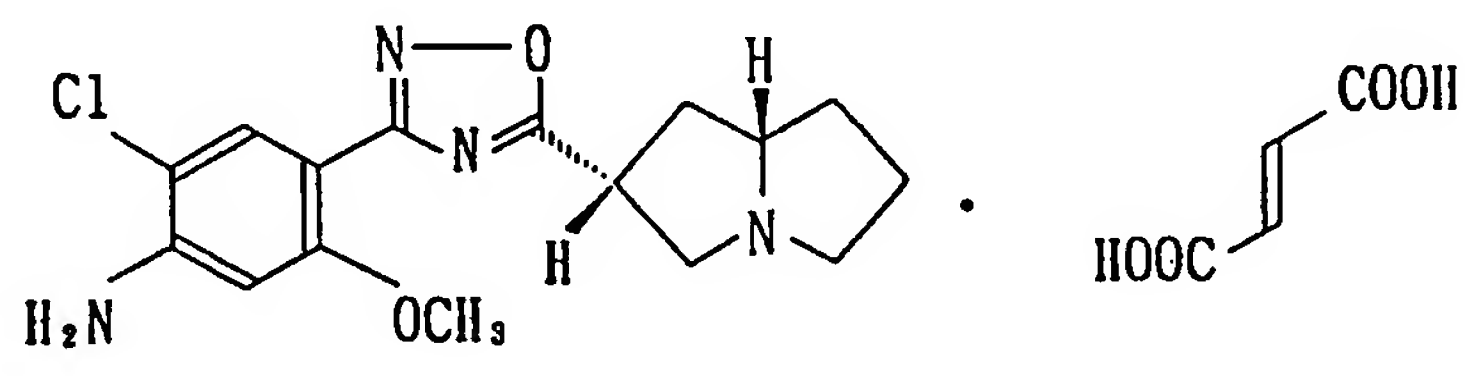
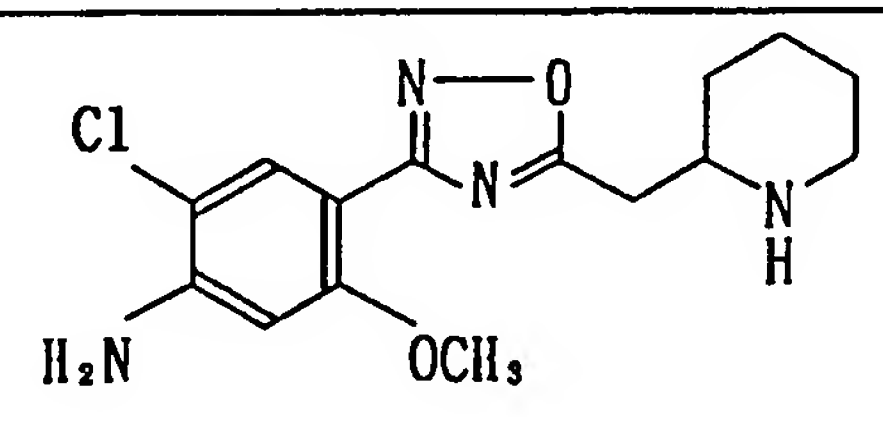
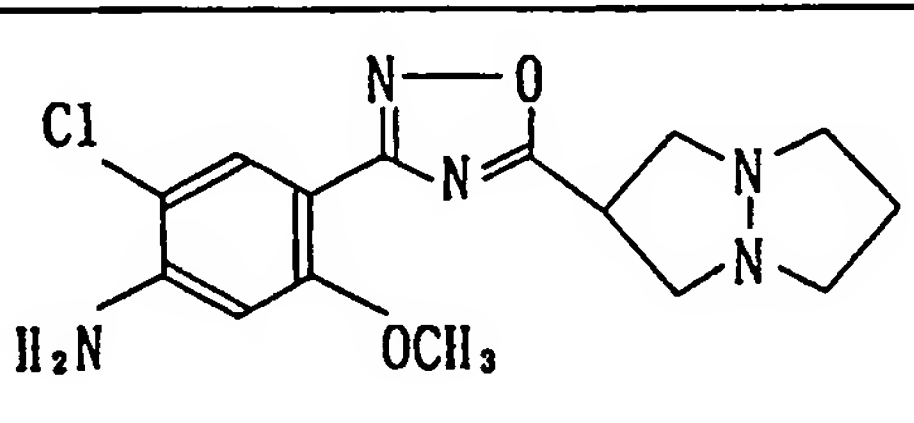
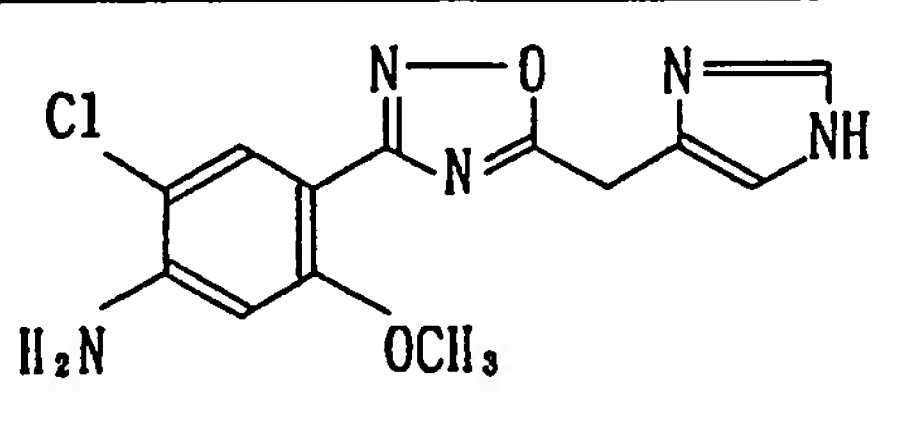
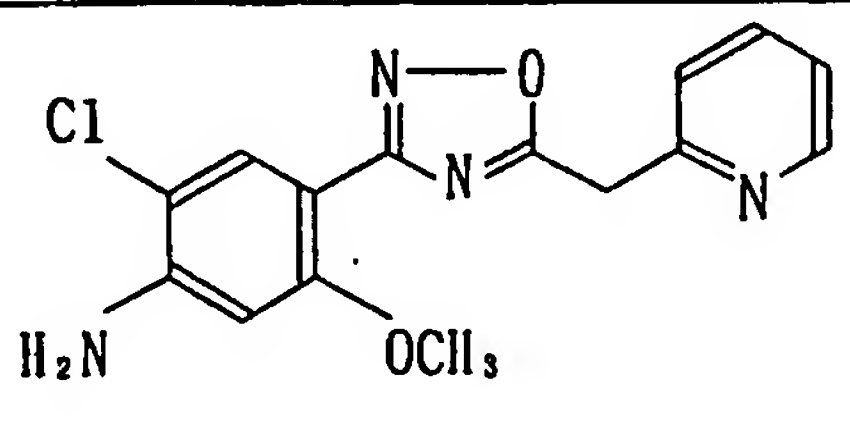
実施例番号	化 学 構 造 式
1 0	
1 1	
1 2	
1 3	
1 4	

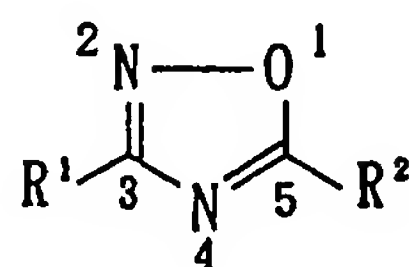
表 1 (つづき)

実施例番号	化学構造式
15	
16	
17	
18	
19	
20	

前記した例示化合物の他、下記の化合物が、前記製造法、実施例記載の方法やその変法、あるいは当業者にとって公知の製法やその変法に従い、特別の実験を必要とすることなく、合成しうる（表 2。実施例 B - 1 ~ 2 3 1）。

表 2

(註) Me: メチル基, Et: エチル基, Pr: プチル基,
iPr: イソプロピル基, Bu: ブチル基



実施 番 号	R ¹	R ²
B-1		
2		
3		
4		
5		
6		

表 2 (つづき)

実施例 番号	R ¹	R ²
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		

表 2 (つづき)

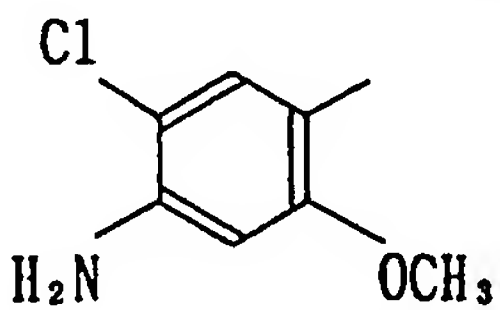
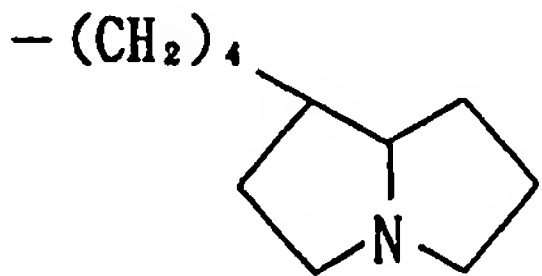
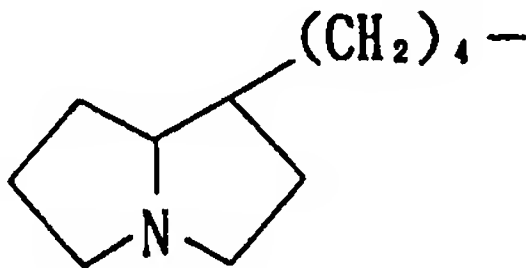
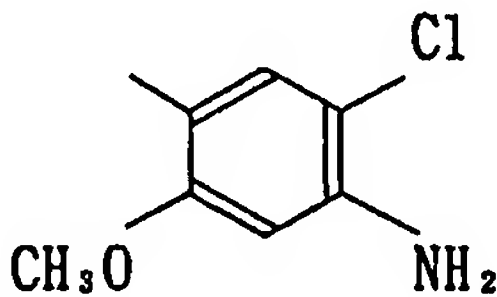
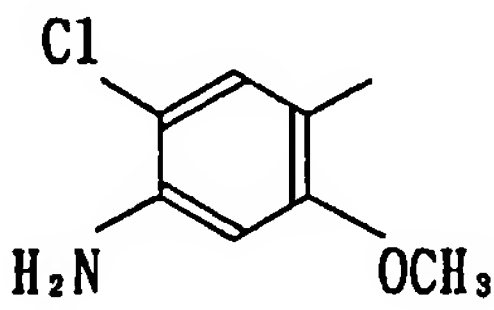
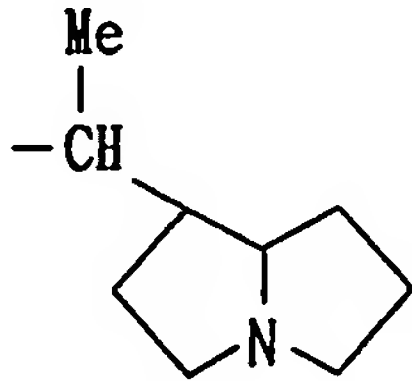
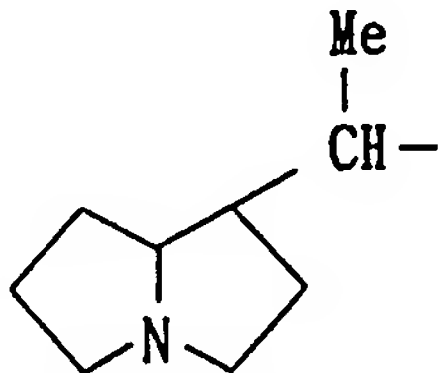
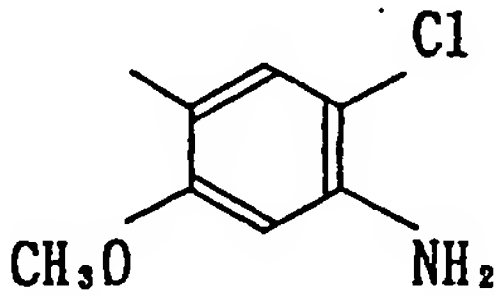
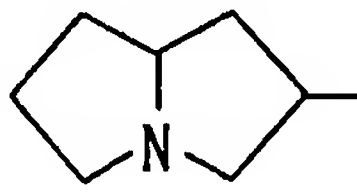
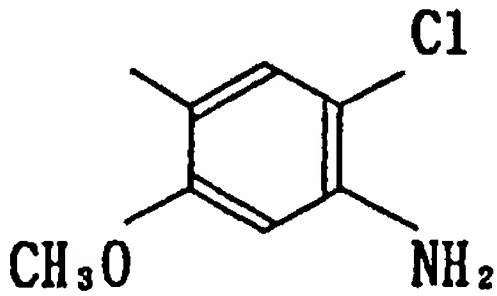
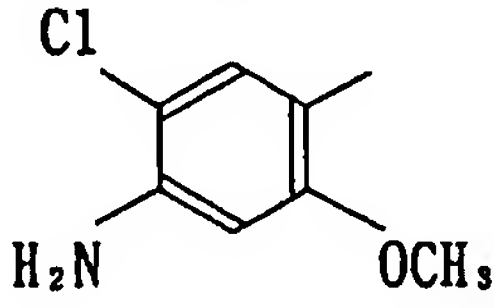
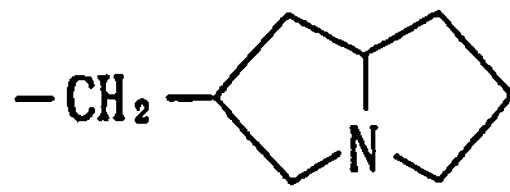
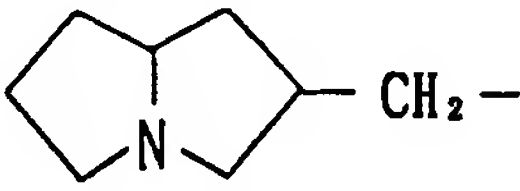
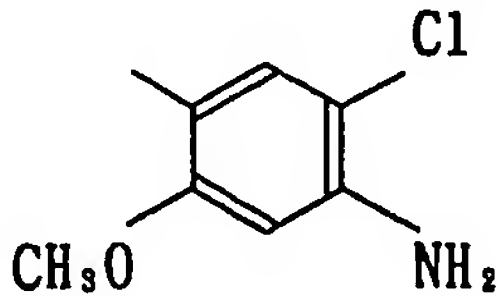
実施例 番号	R ¹	R ²
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

表 2 (つづき)

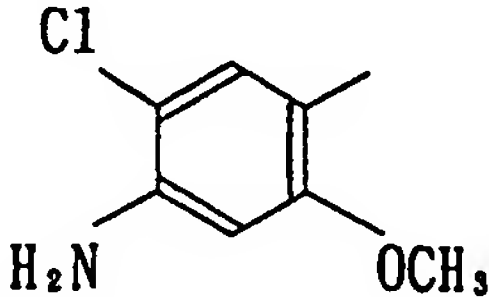
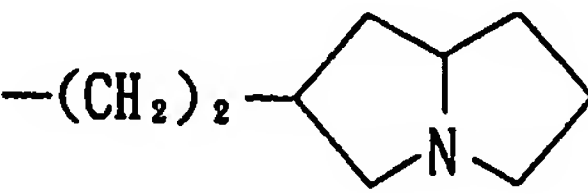
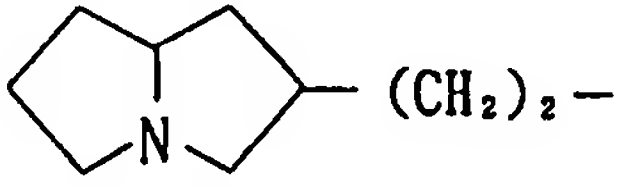
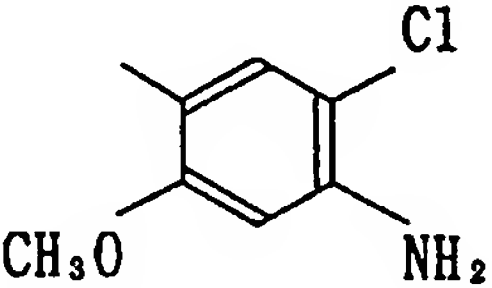
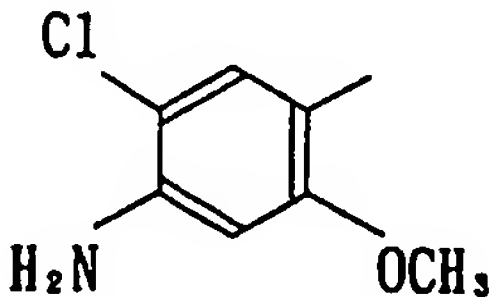
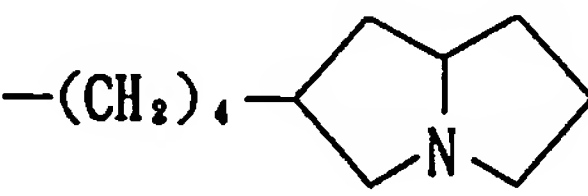
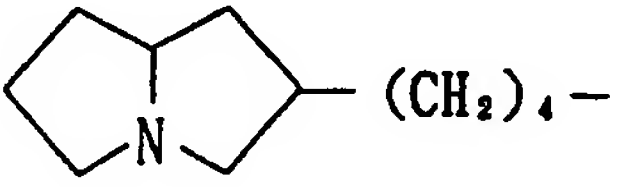
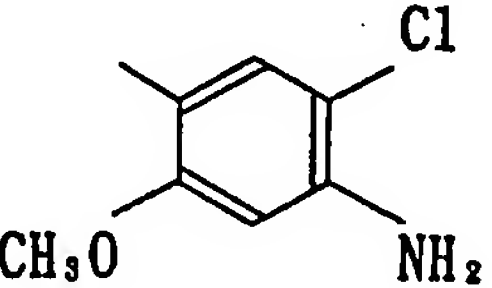
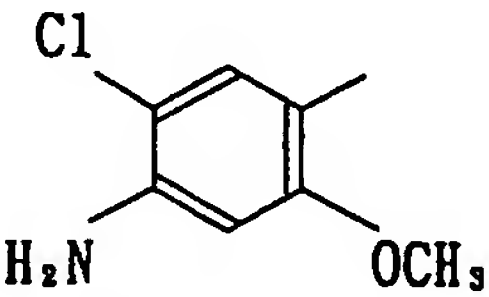
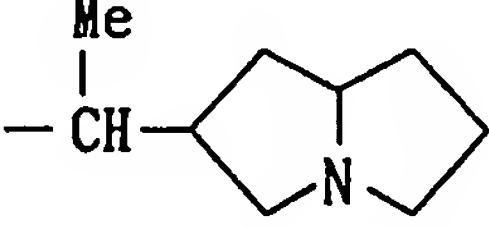
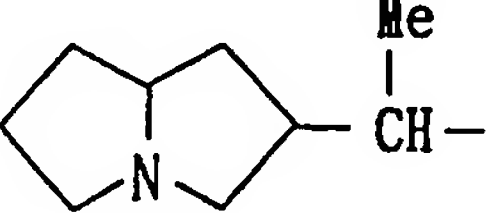
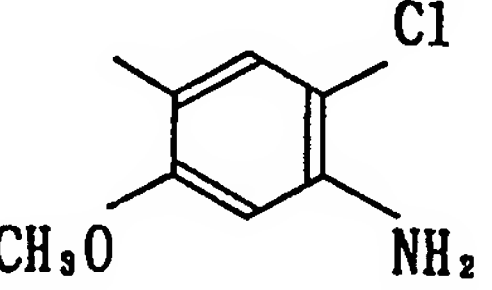
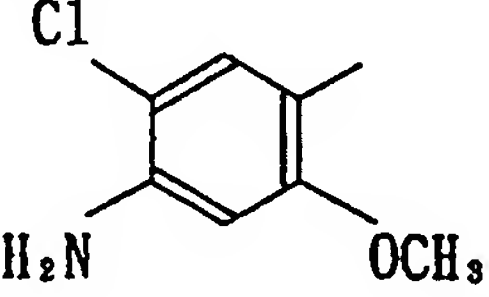
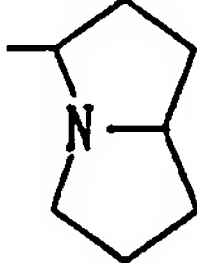
実施例 番号	R ¹	R ²
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		

表 2 (つづき)

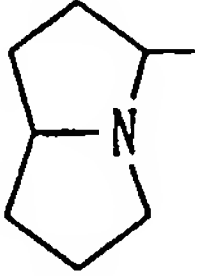
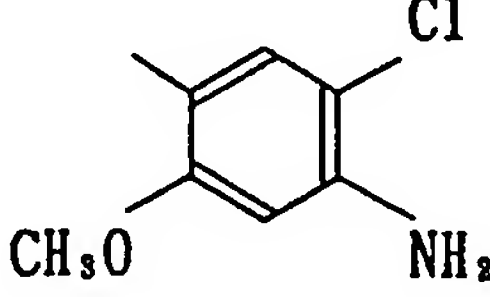
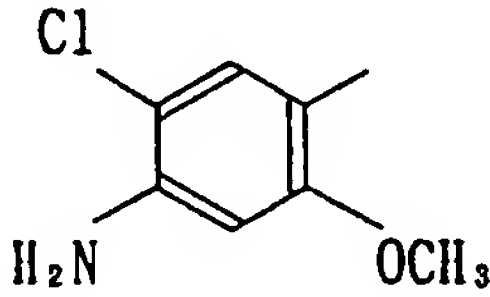
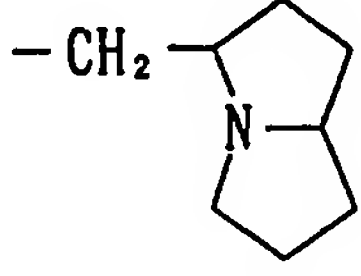
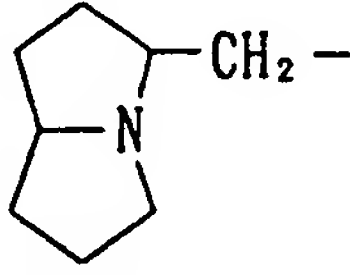
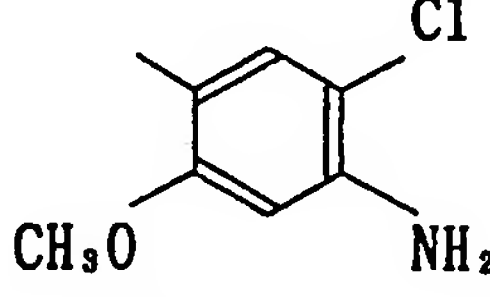
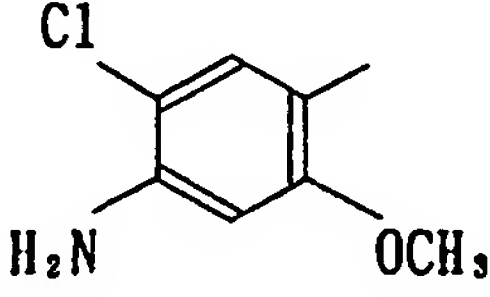
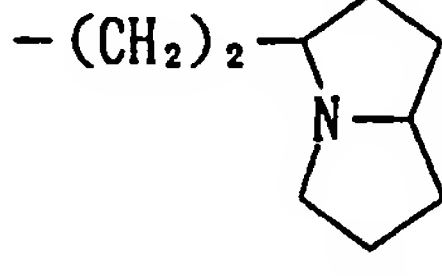
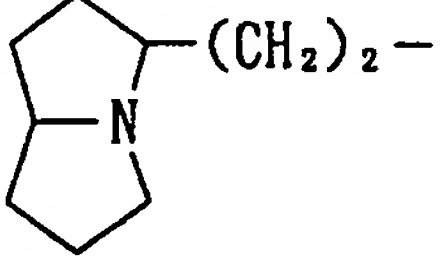
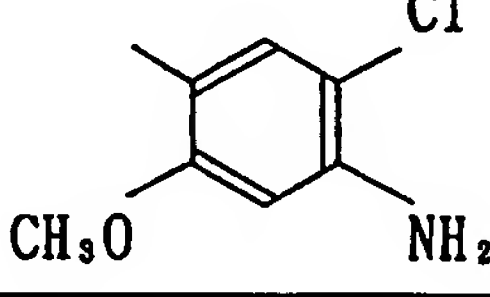
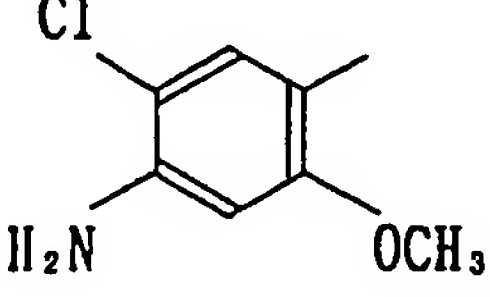
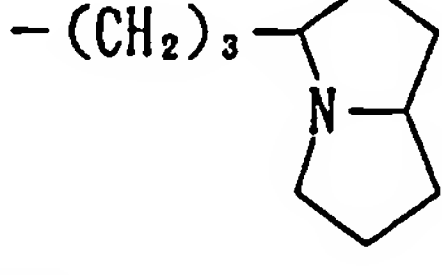
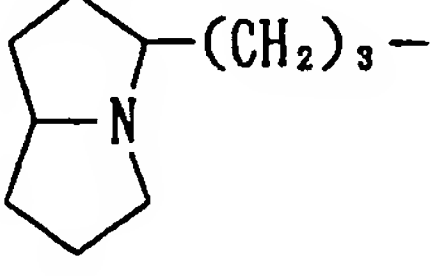
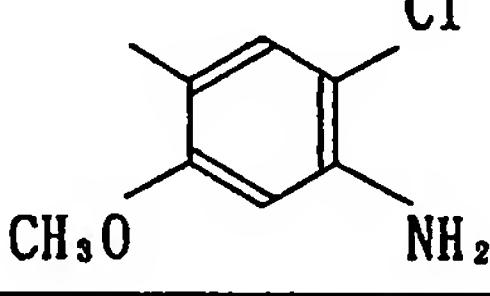
実施例 番 号	R ¹	R ²
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		

表 2 (つづき)

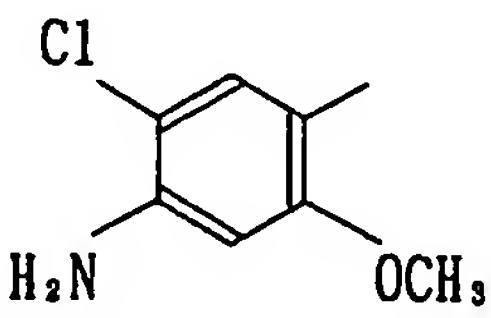
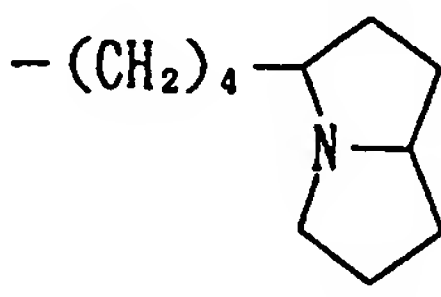
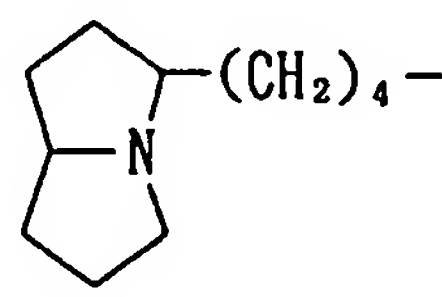
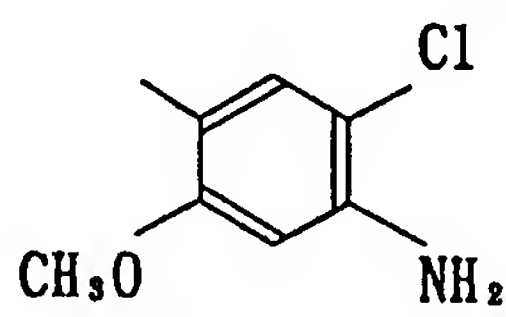
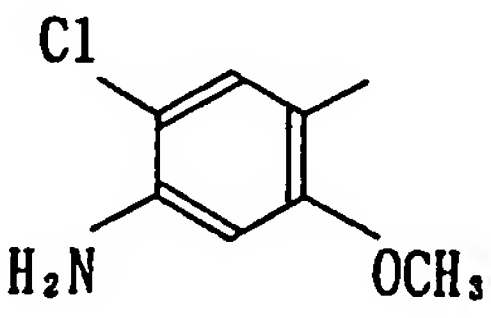
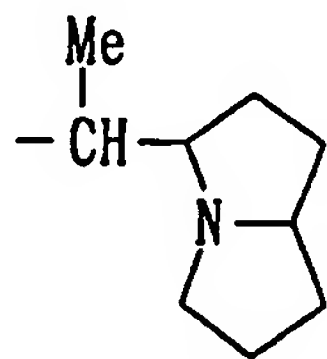
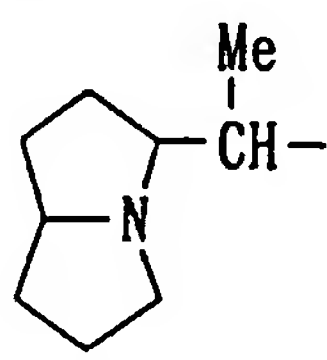
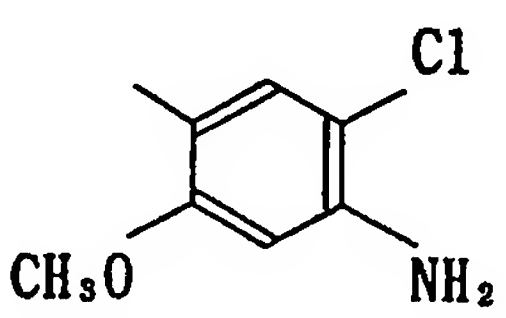
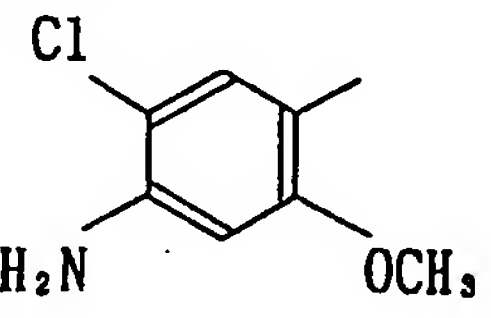
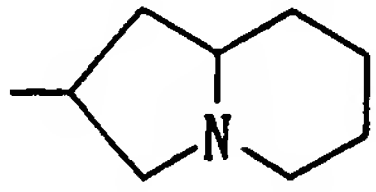
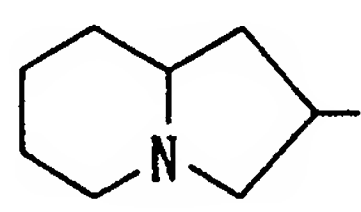
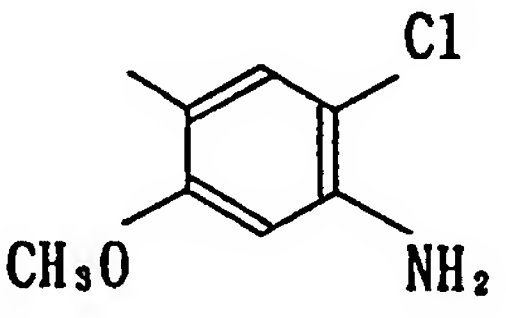
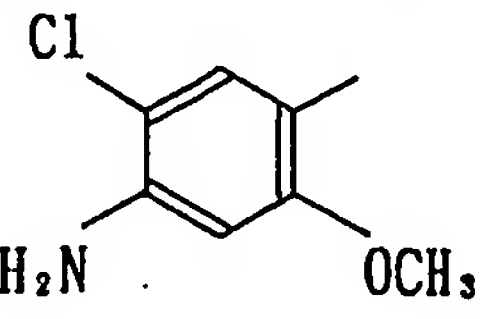
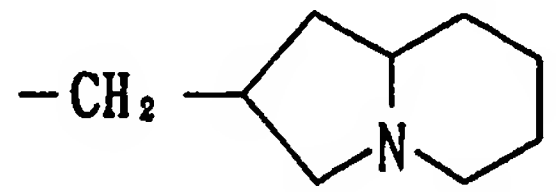
実施例 番号	R ¹	R ²
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		

表 2 (つづき)

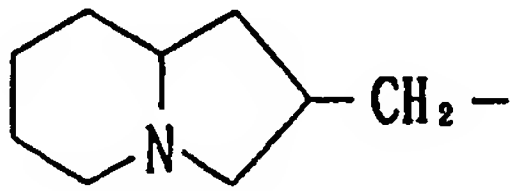
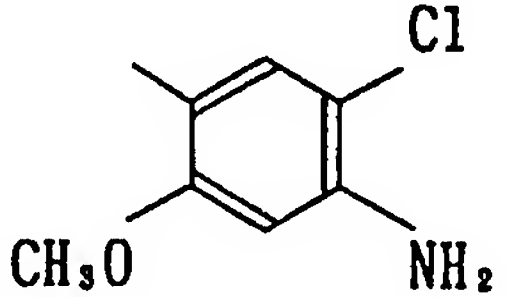
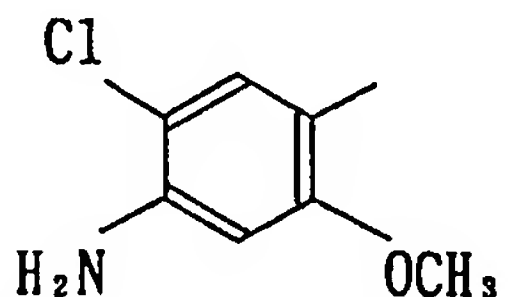
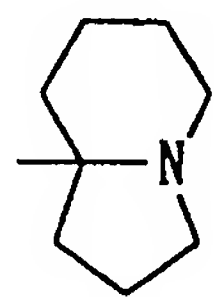
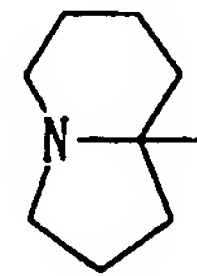
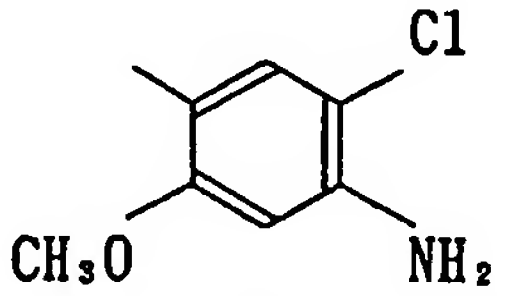
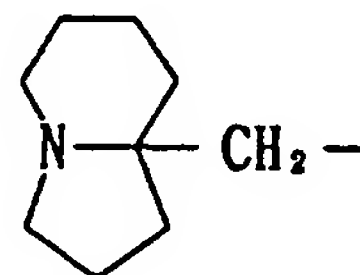
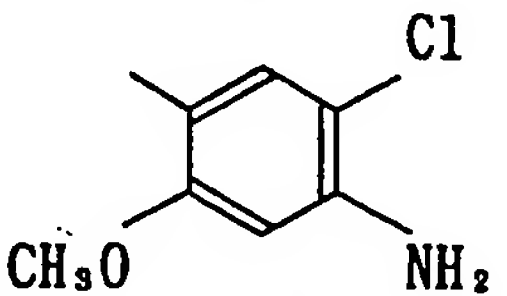
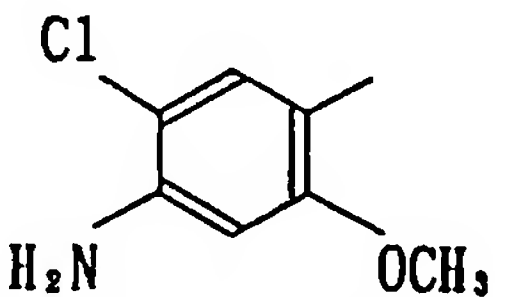
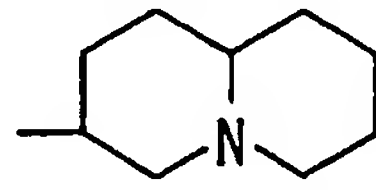
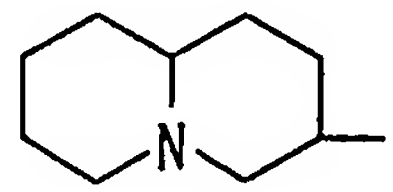
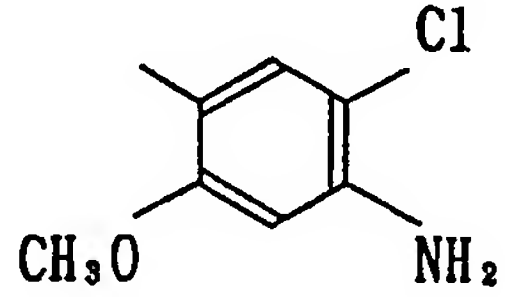
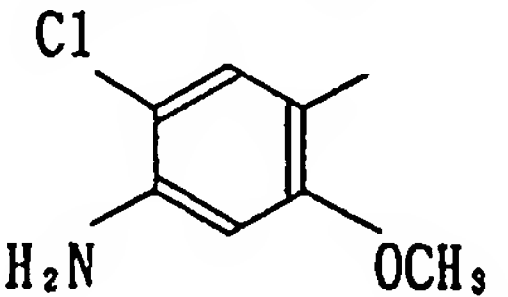
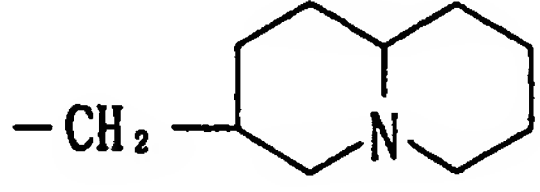
実施例 番号	R ¹	R ²
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		

表 2 (つづき)

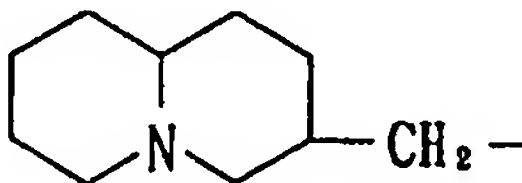
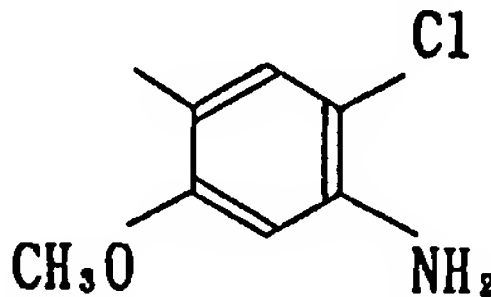
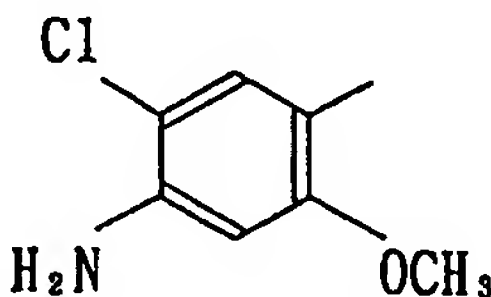
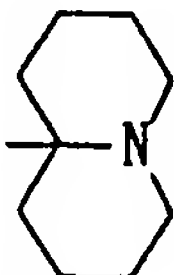
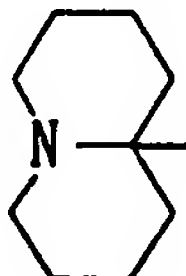
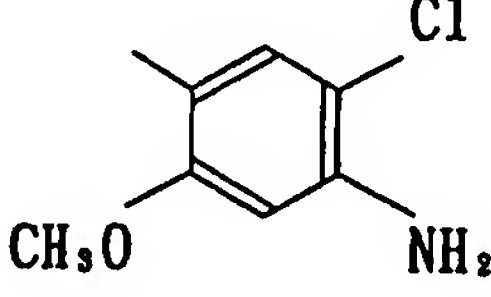
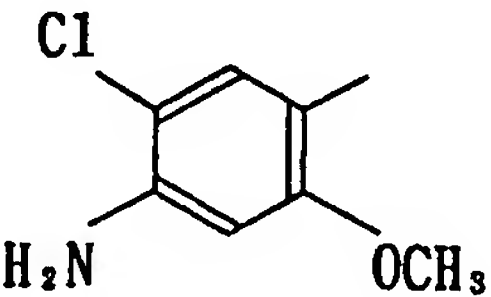
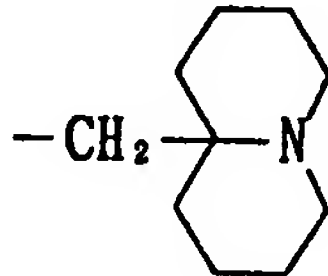
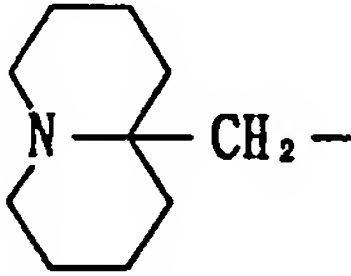
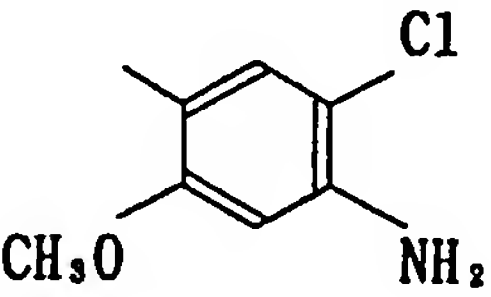
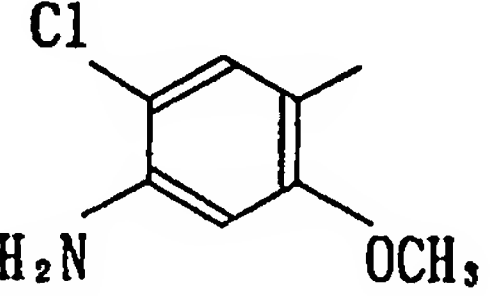
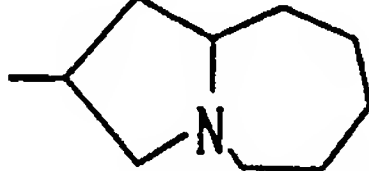
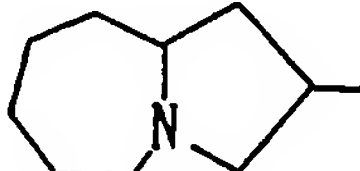
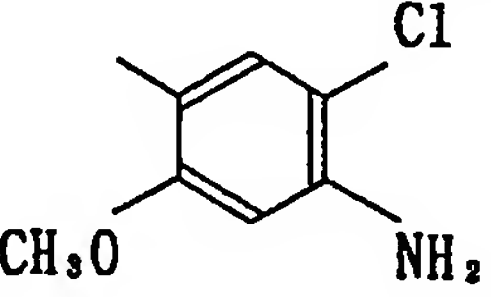
実施例 番 号	R ¹	R ²
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		

表 2 (つづき)

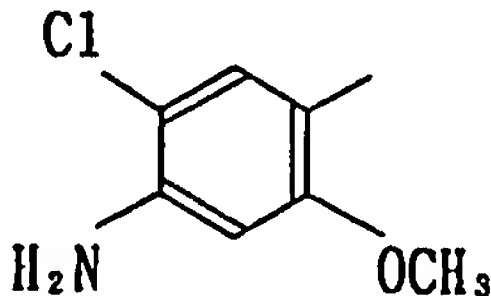
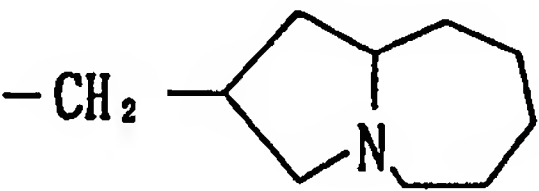
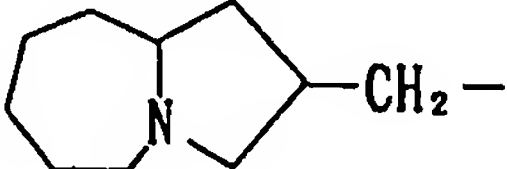
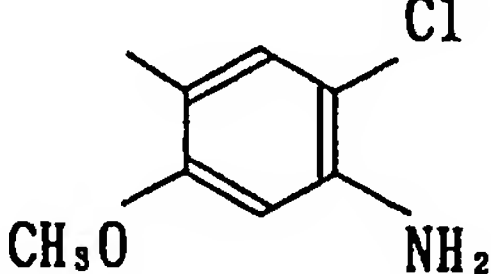
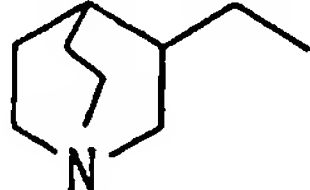
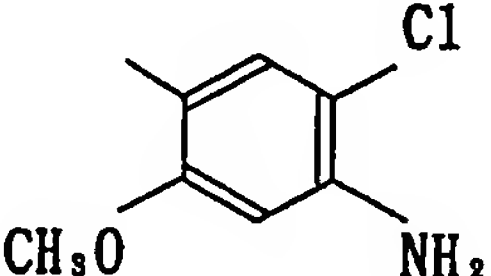
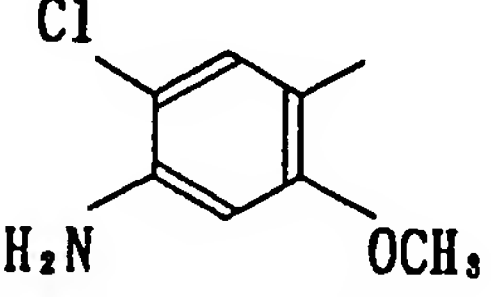
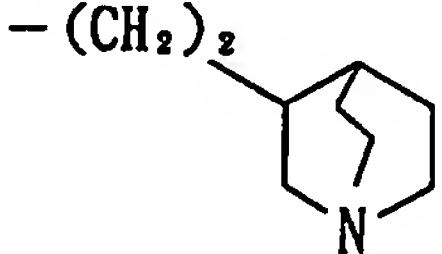
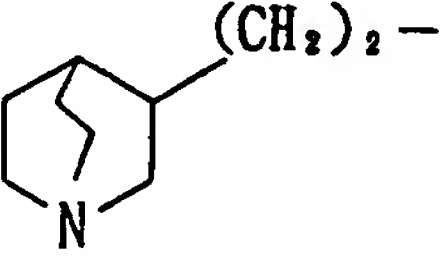
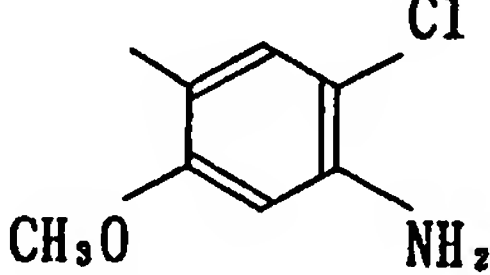
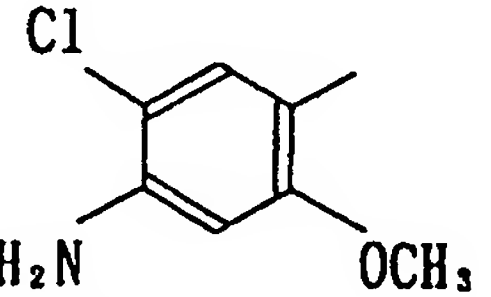
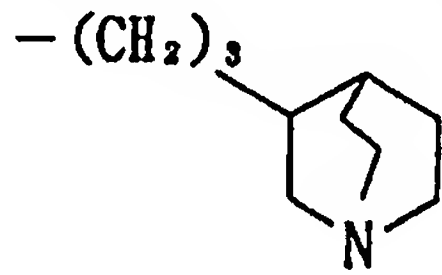
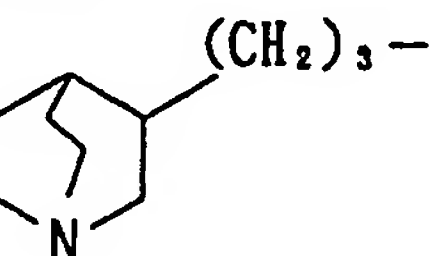
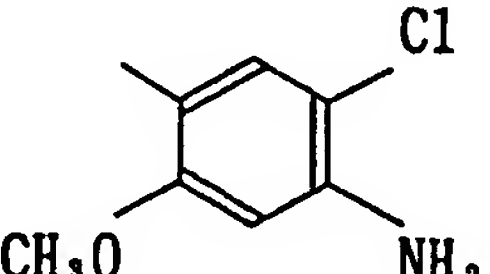
実施例 番 号	R ¹	R ²
56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		

表 2 (つづき)

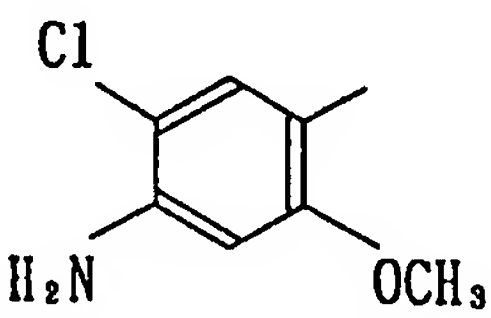
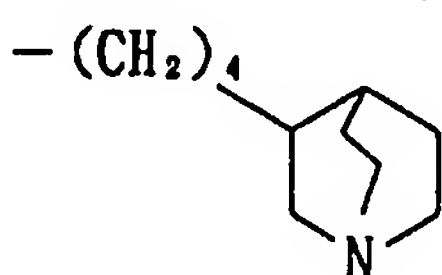
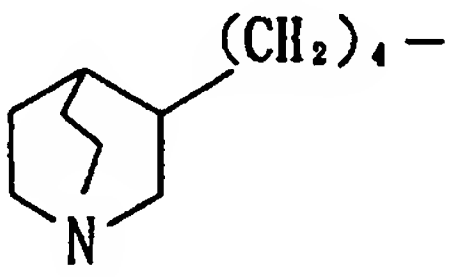
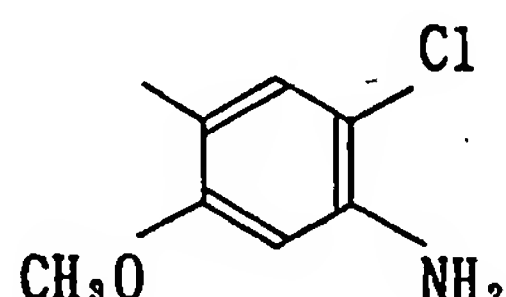
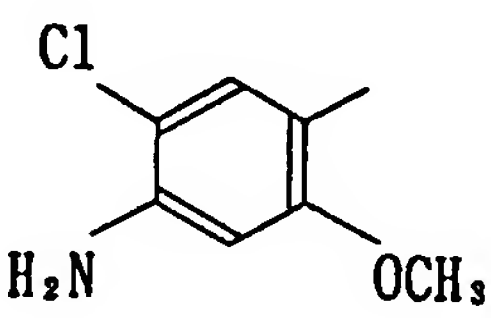
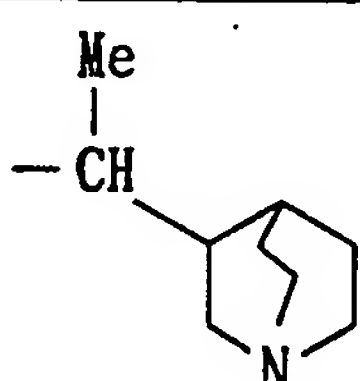
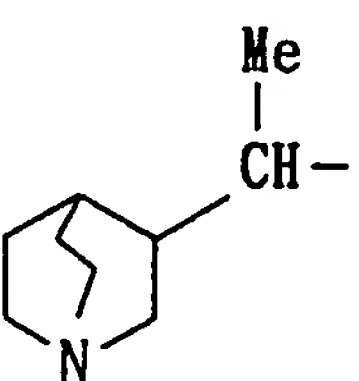
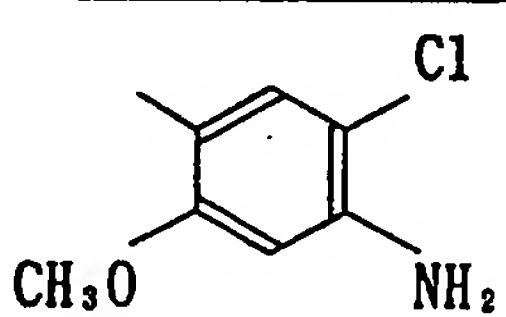
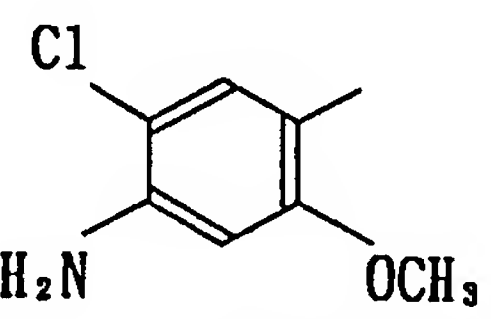
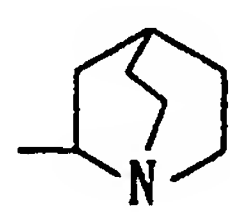
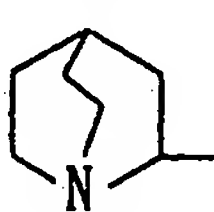
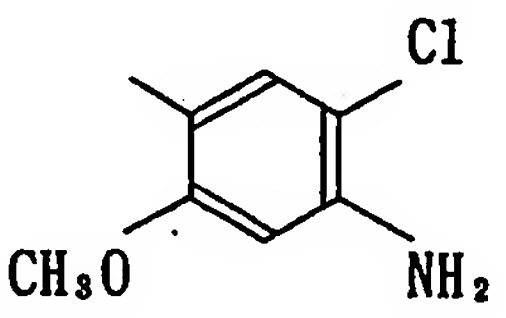
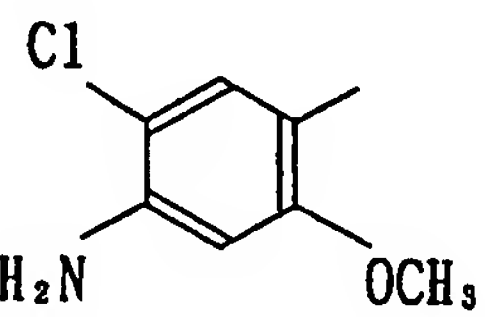
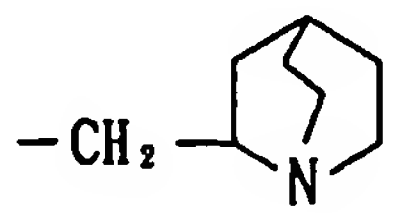
実施例 番号	R ¹	R ²
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		

表 2 (つづき)

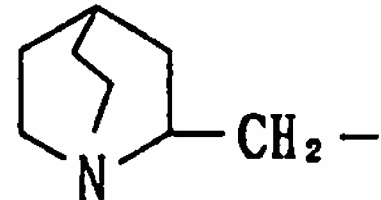
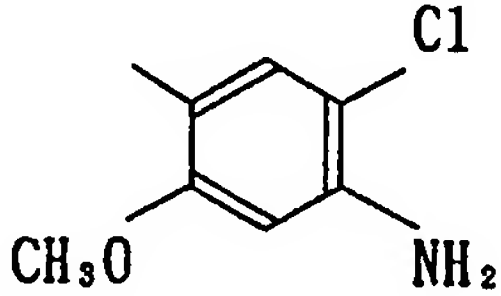
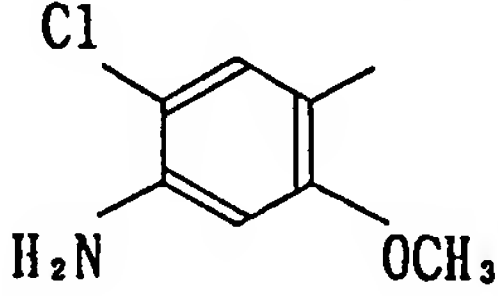
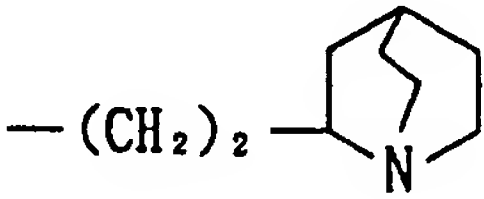
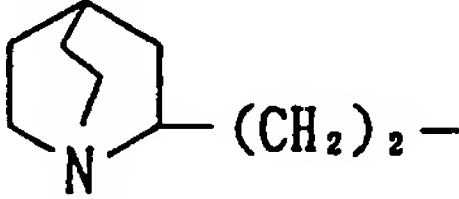
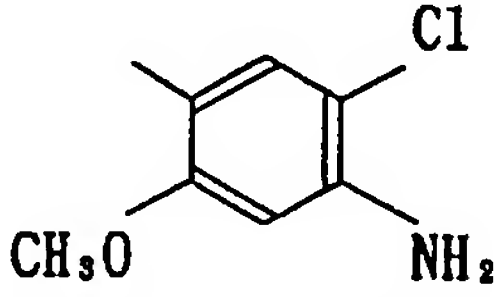
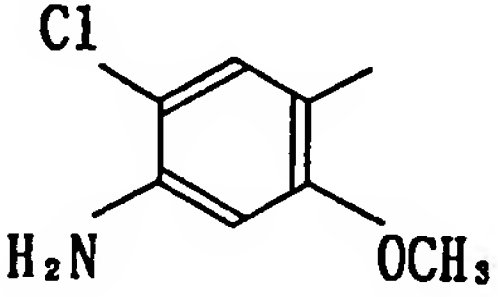
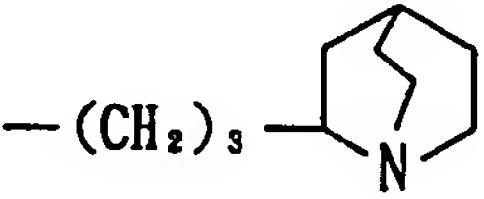
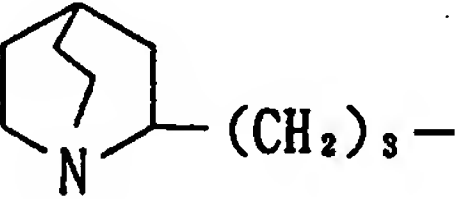
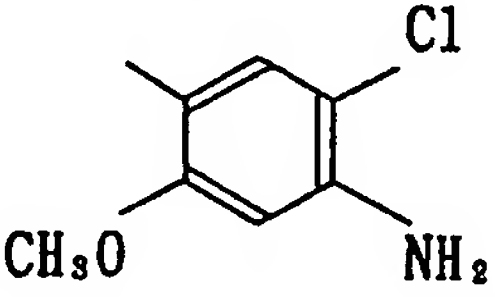
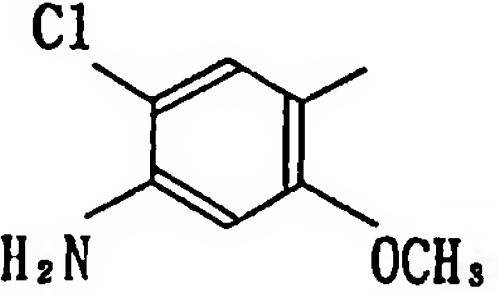
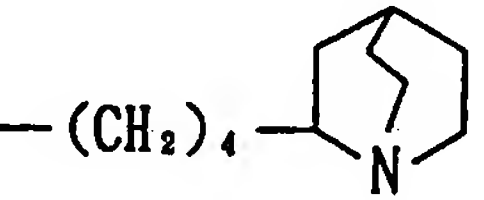
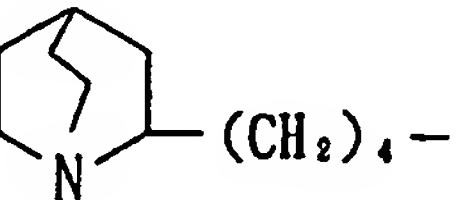
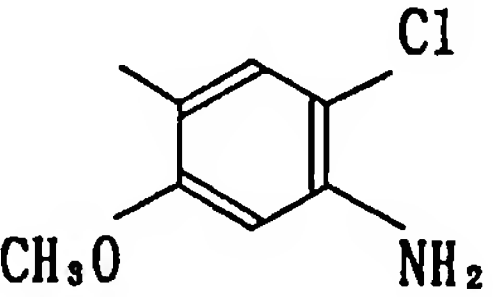
実施例 番号	R ¹	R ²
70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		

表 2 (つづき)

実施例 番号	R ¹	R ²
77		
78		
79		
80		
81		
82		
83		

表 2 (つづき)

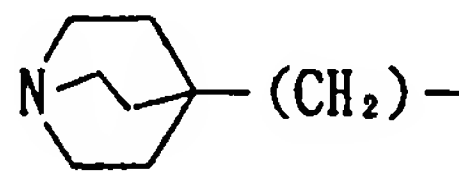
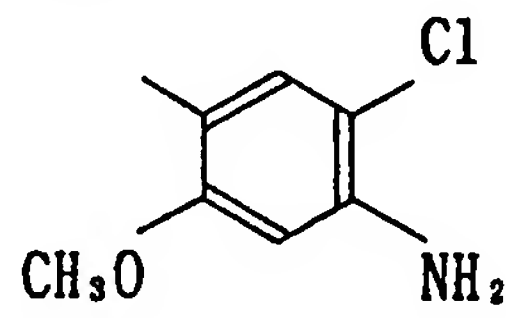
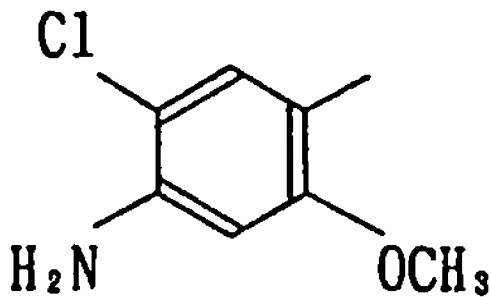
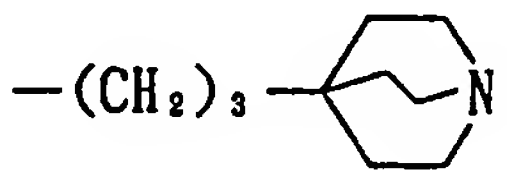
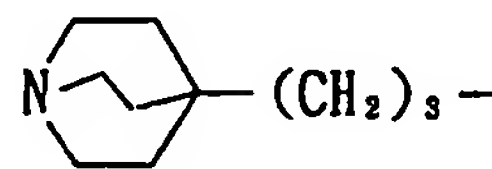
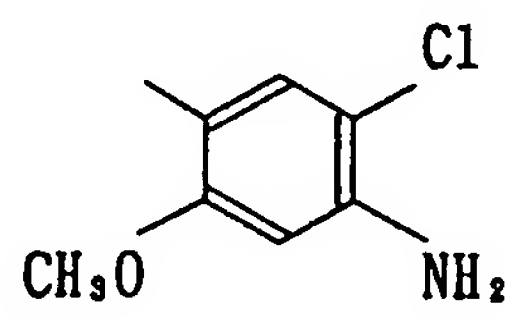
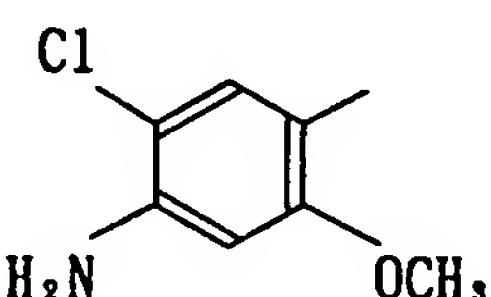
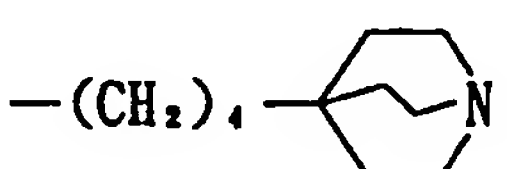
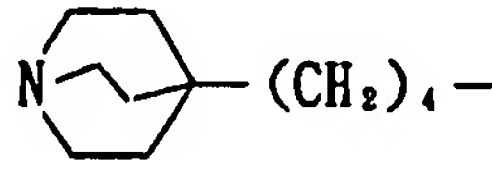
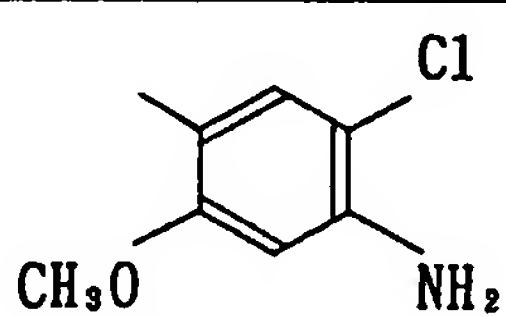
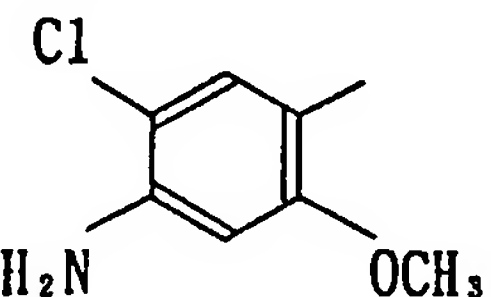
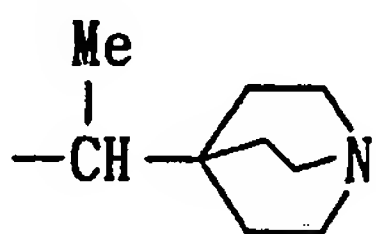
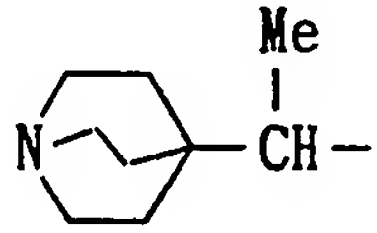
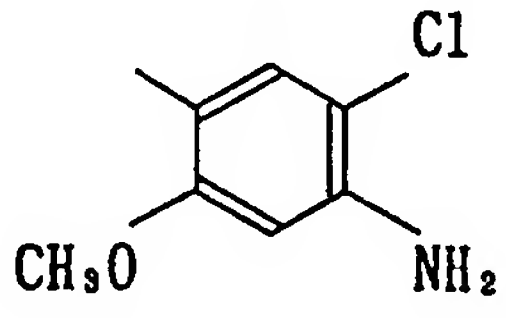
実施例 番号	R ¹	R ²
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		

表 2 (つづき)

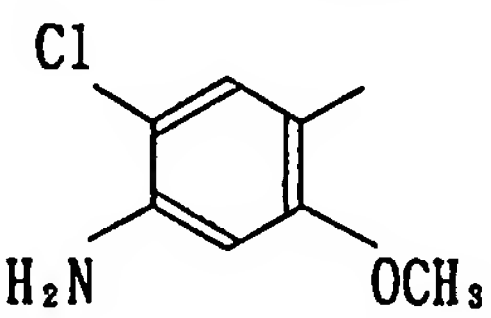
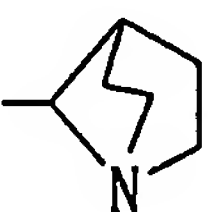
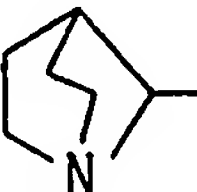
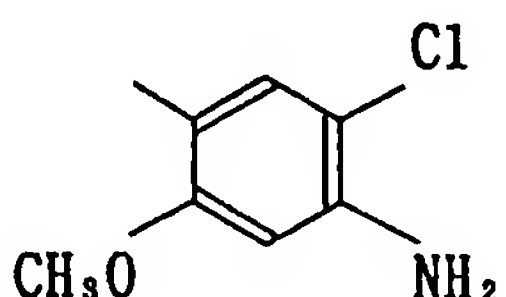
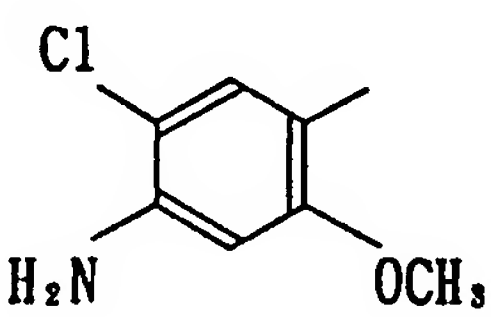
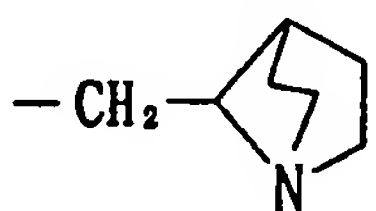
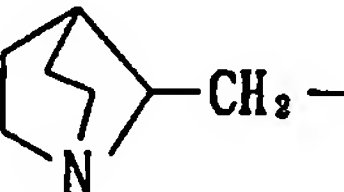
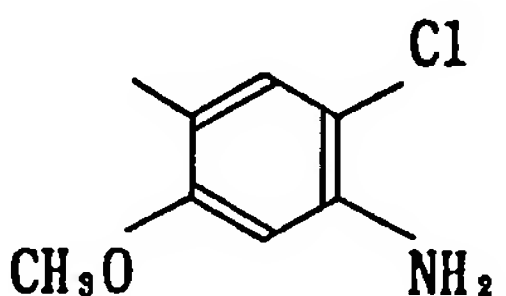
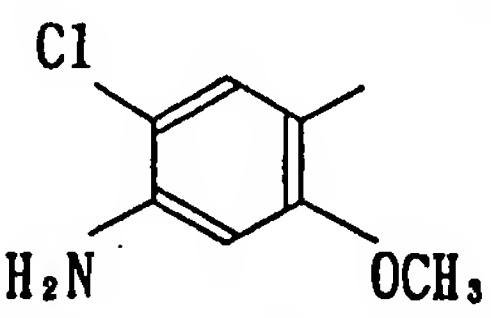
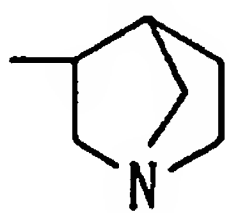
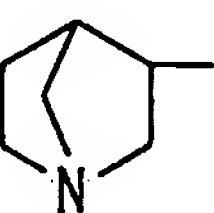
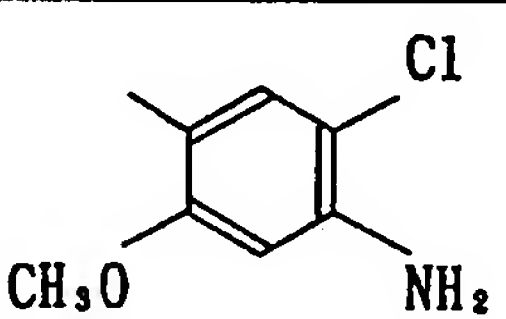
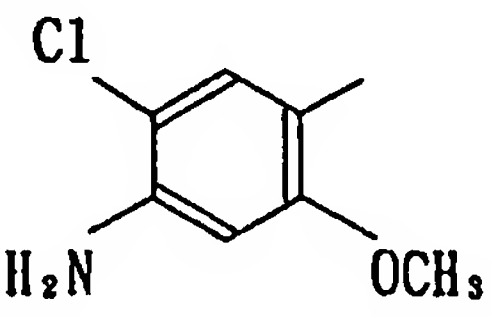
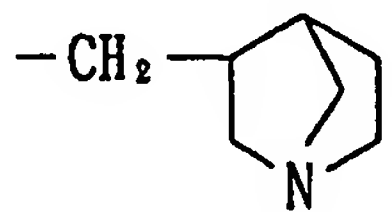
実施例 番号	R ¹	R ²
91		
92		
93		
94		
95		
96		
97		

表 2 (つづき)

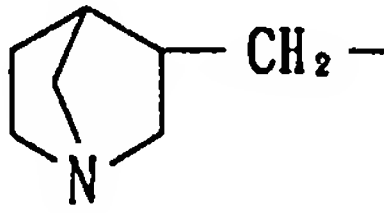
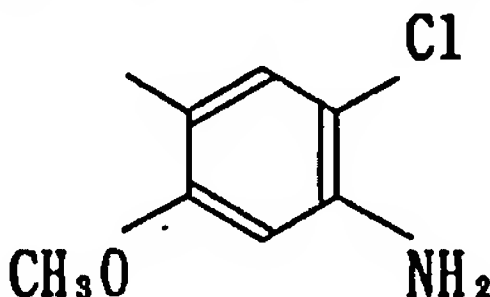
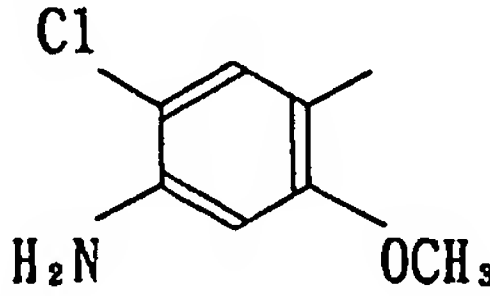
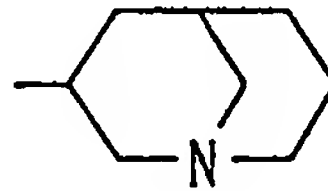
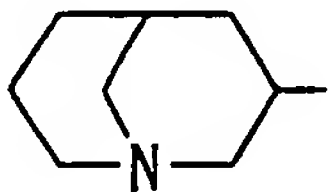
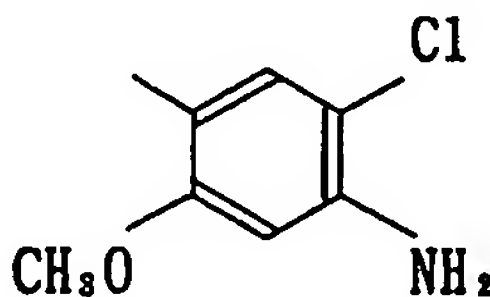
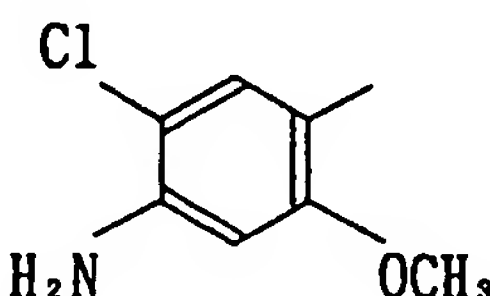
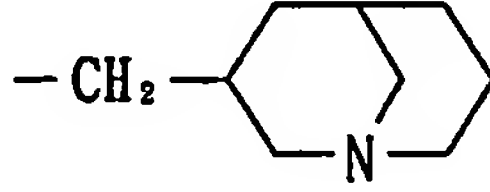
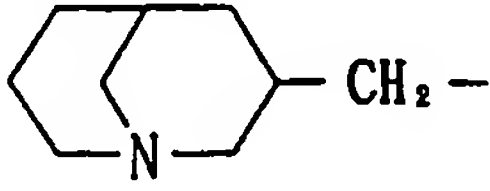
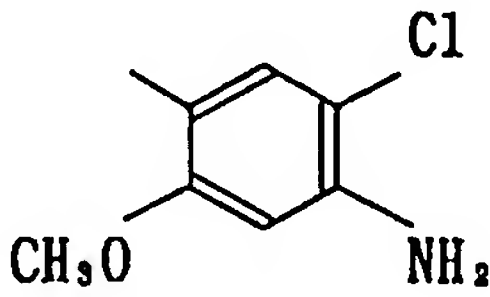
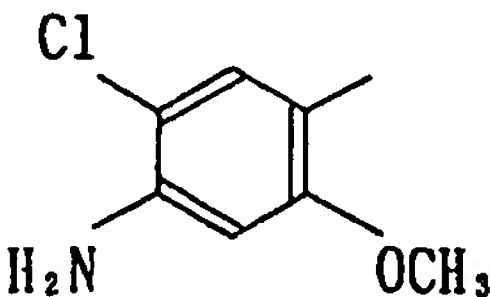
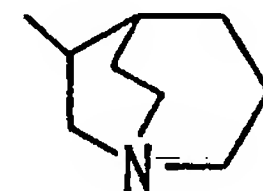
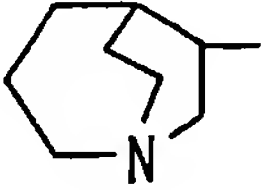
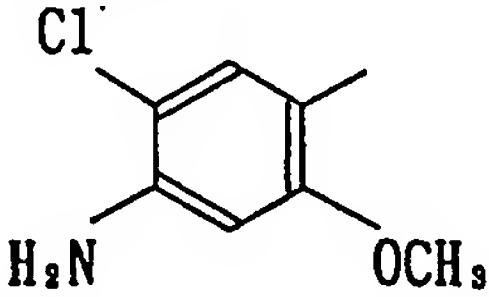
実施例 番号	R ¹	R ²
98		
99		
100		
101		
102		
103		
104		

表 2 (つづき)

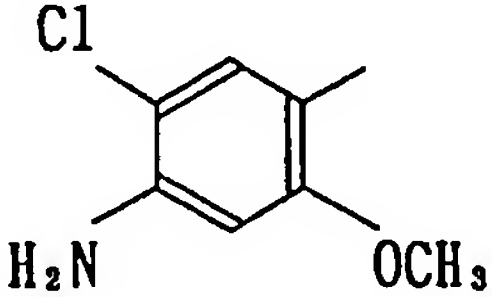
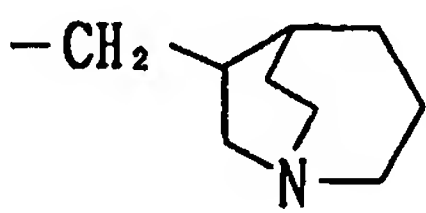
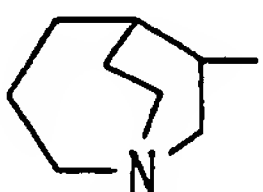
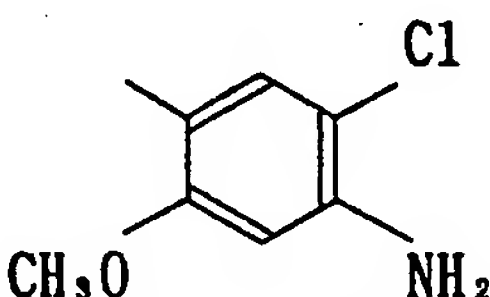
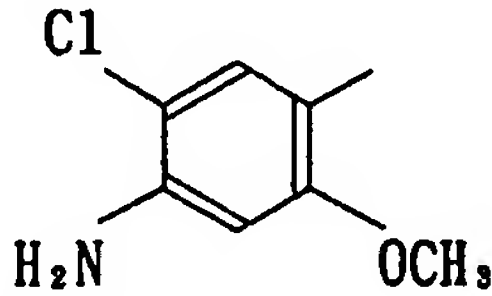
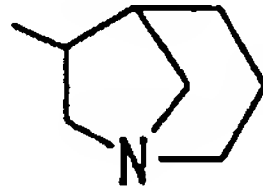
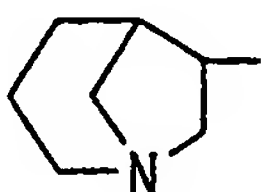
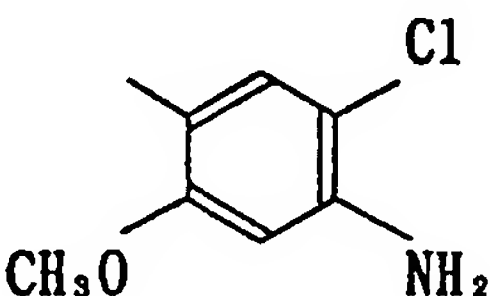
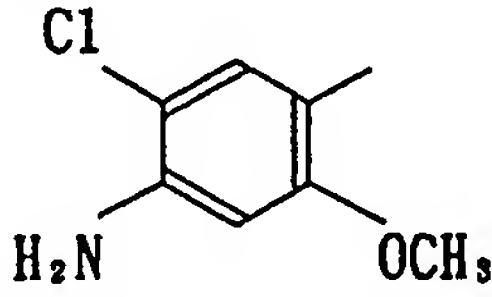
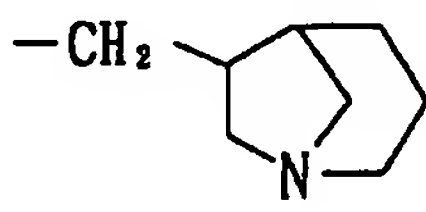
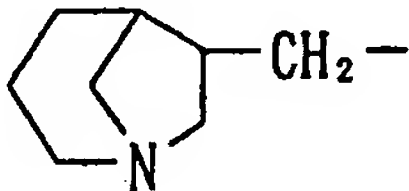
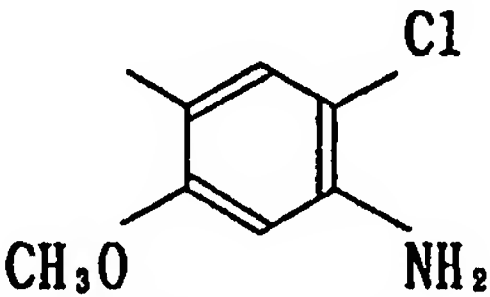
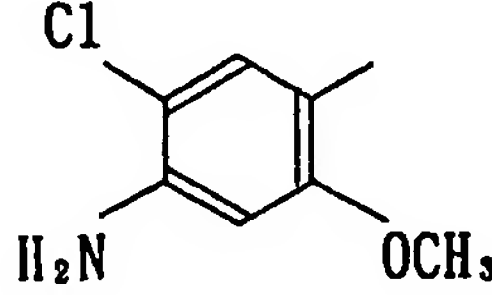
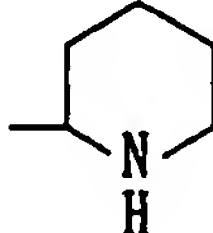
実施例 番号	R ¹	R ²
105		
106		
107		
108		
109		
110		
111		

表 2 (つづき)

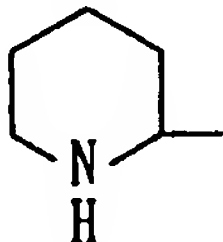
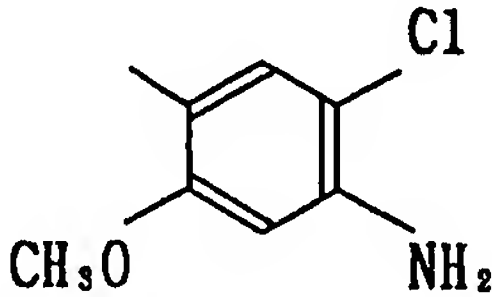
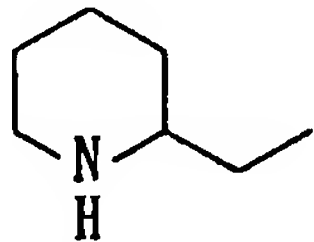
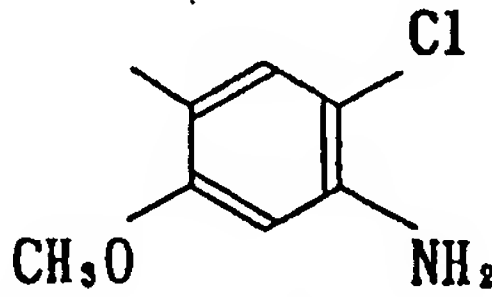
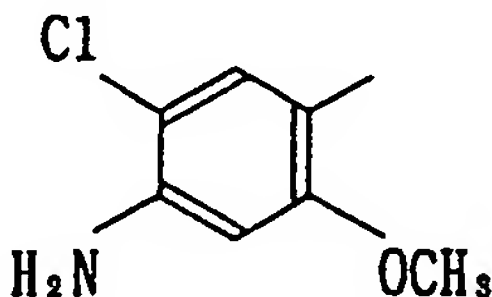
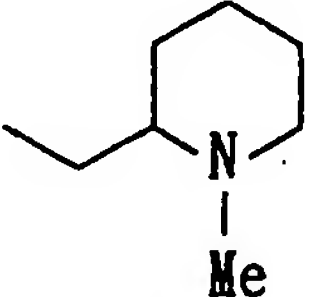
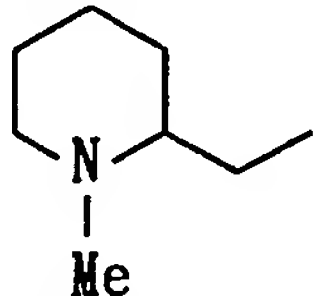
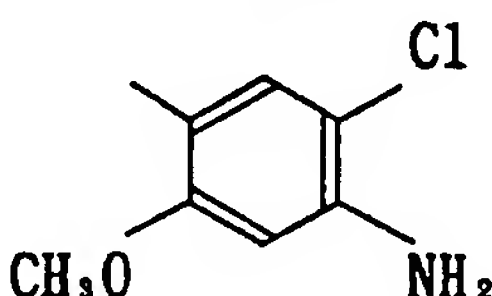
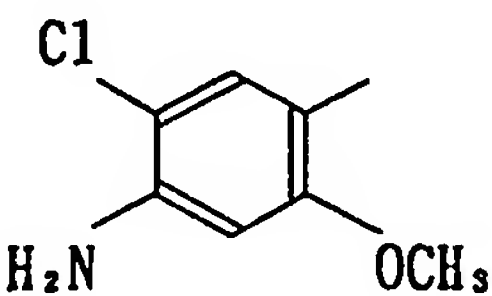
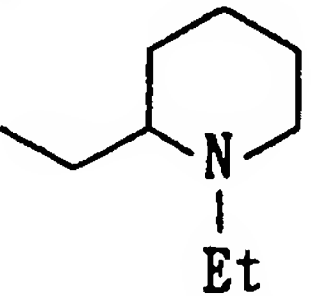
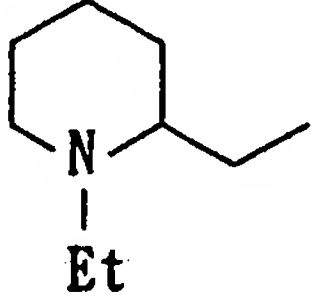
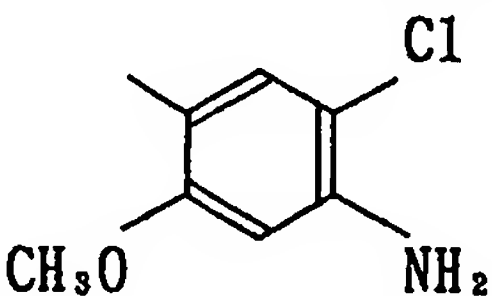
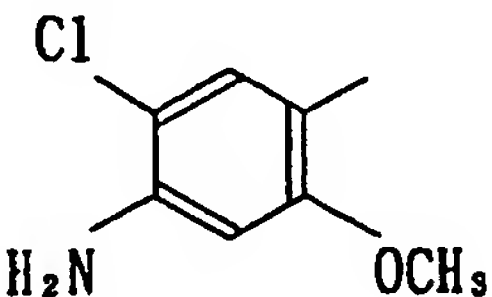
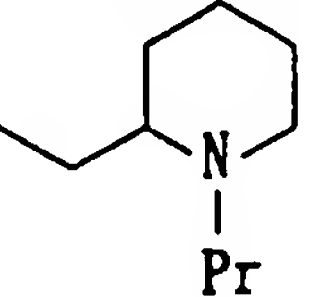
実施例 番 号	R ¹	R ²
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		

表 2 (つづき)

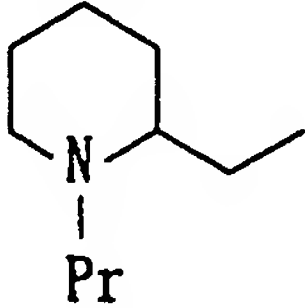
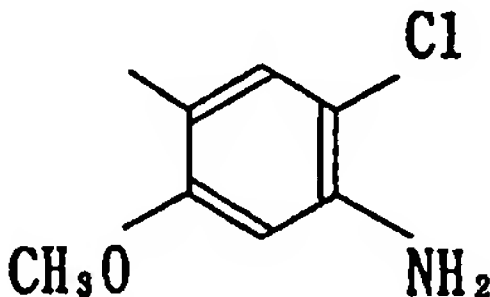
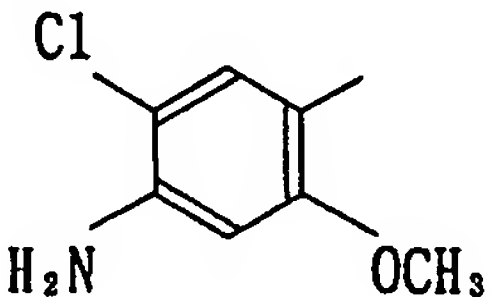
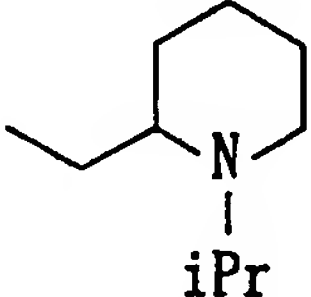
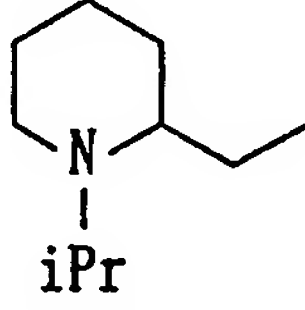
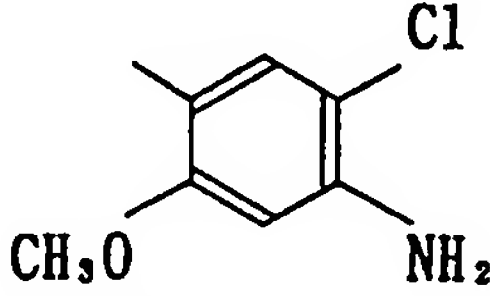
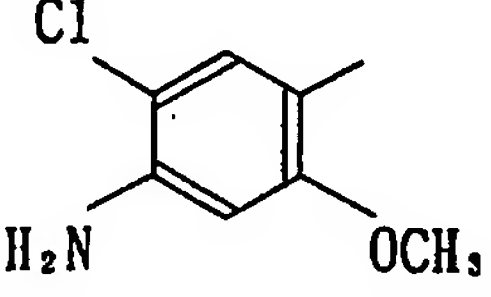
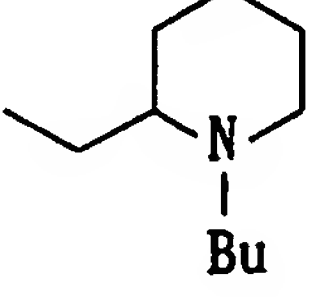
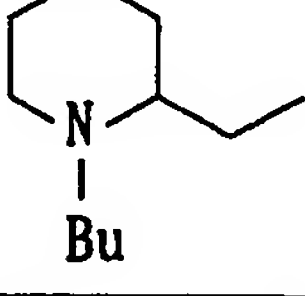
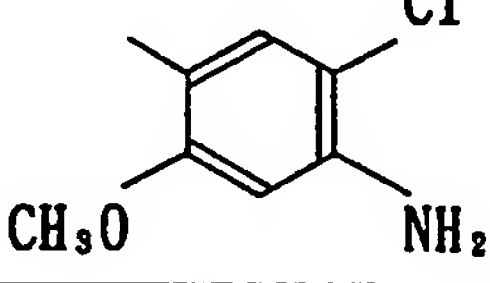
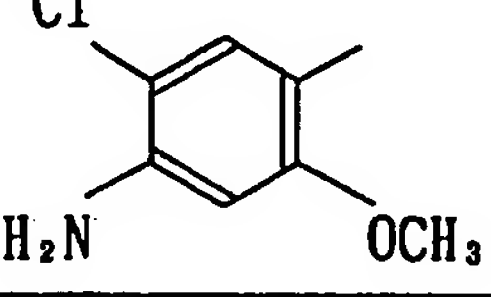
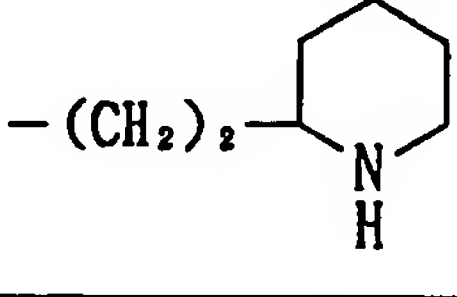
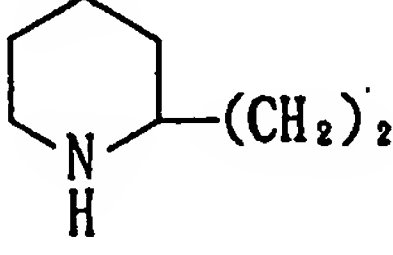
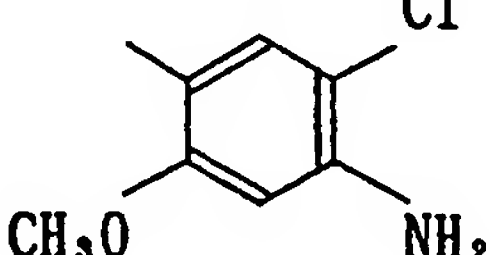
実施例 番号	R ¹	R ²
119		
120		
121		
122		
123		
124		
125		

表 2 (つづき)

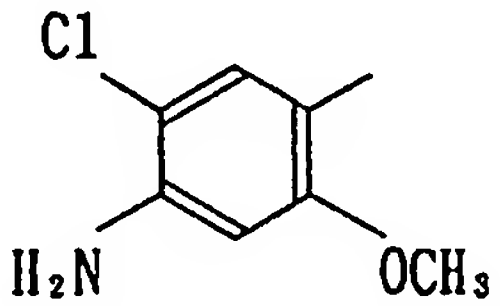
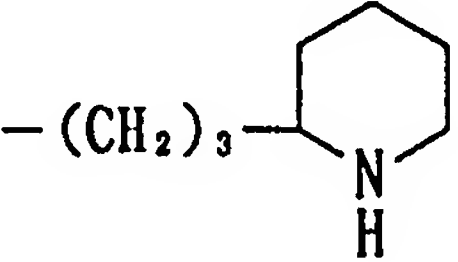
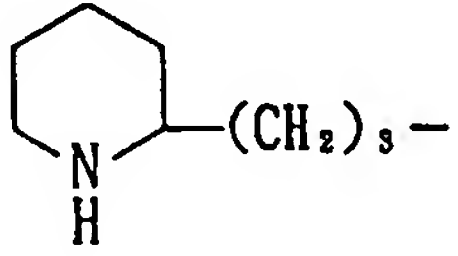
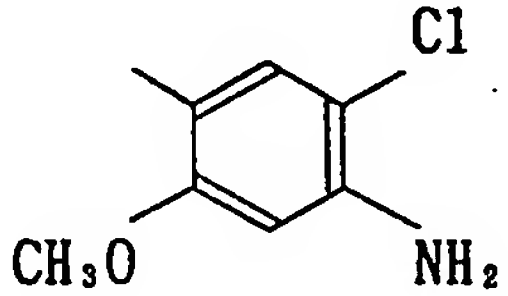
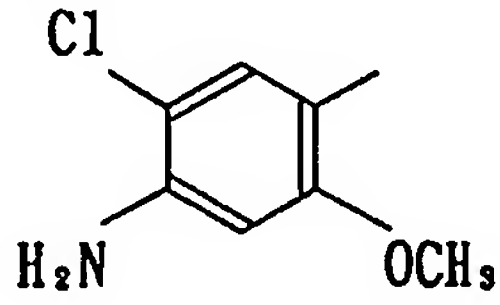
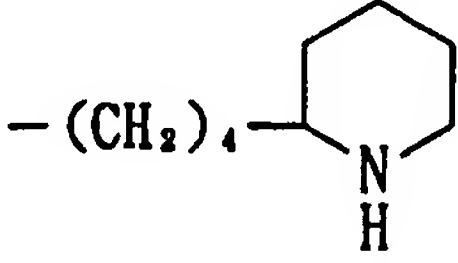
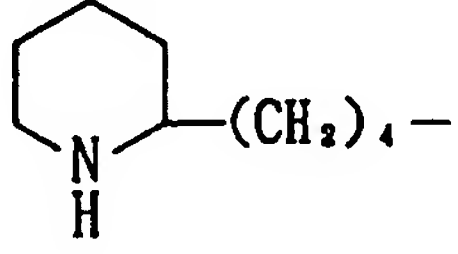
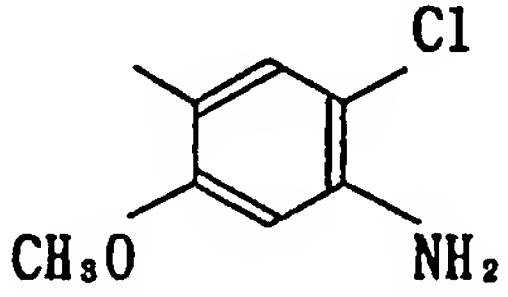
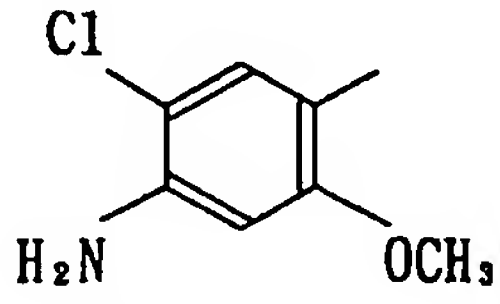
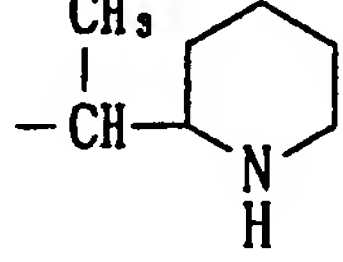
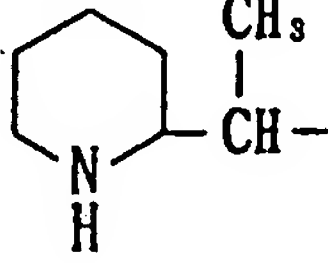
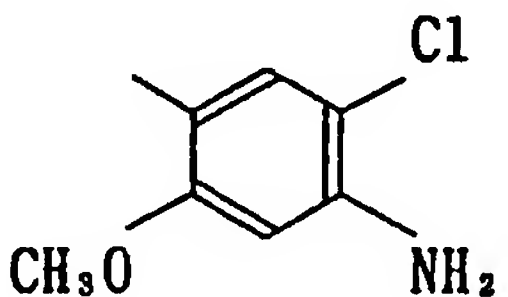
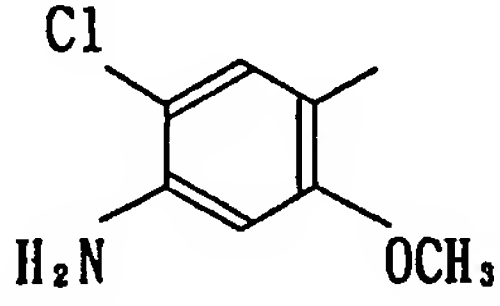
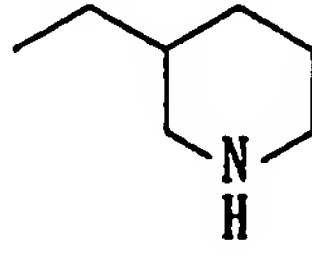
実施例 番 号	R ¹	R ²
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		

表 2 (つづき)

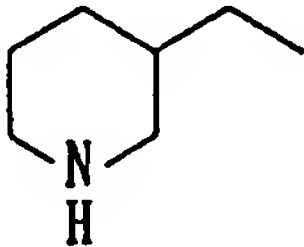
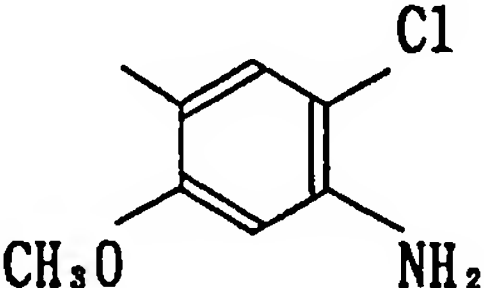
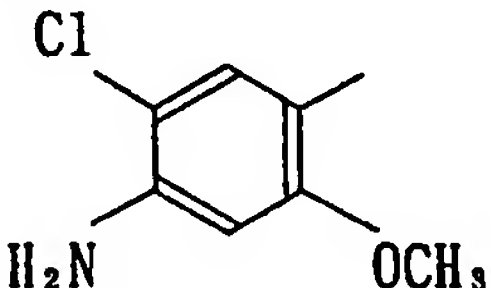
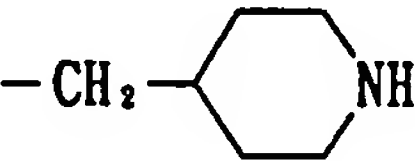
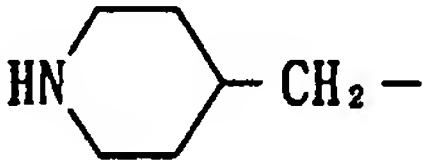
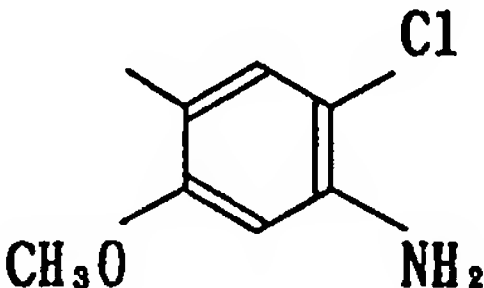
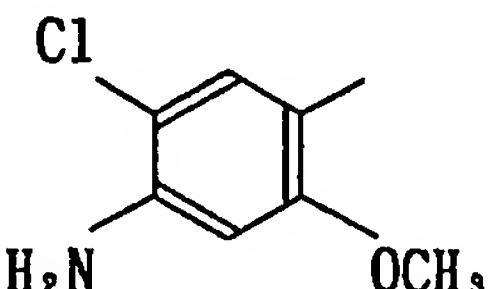
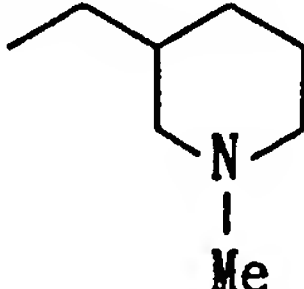
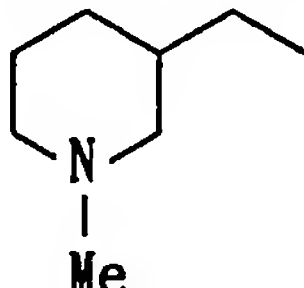
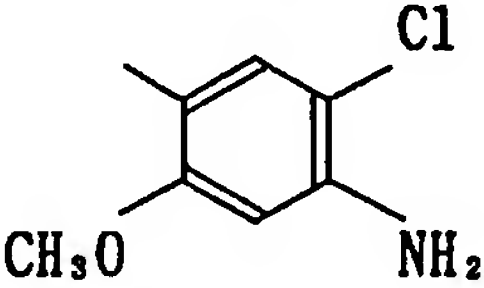
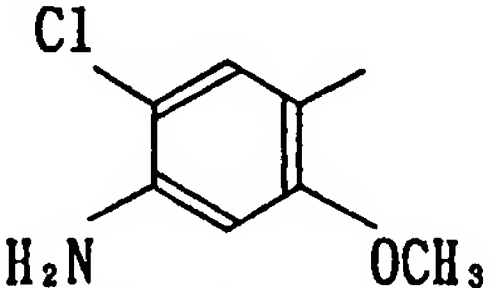
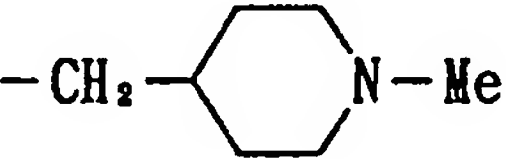
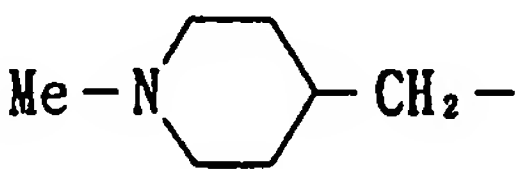
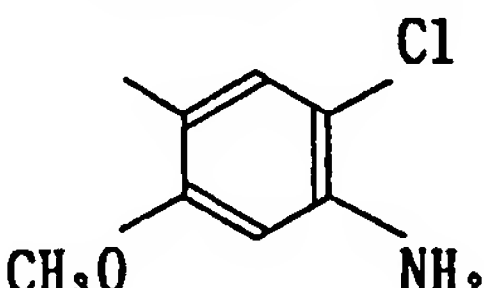
実施例 番号	R ¹	R ²
133		
134		
135		
136		
137		
138		
139		

表 2 (つづき)

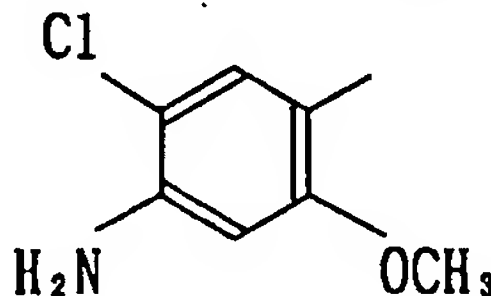
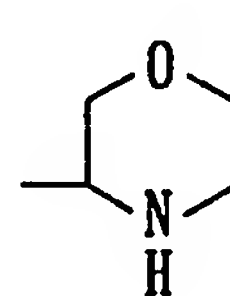
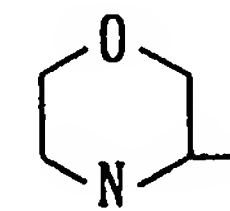
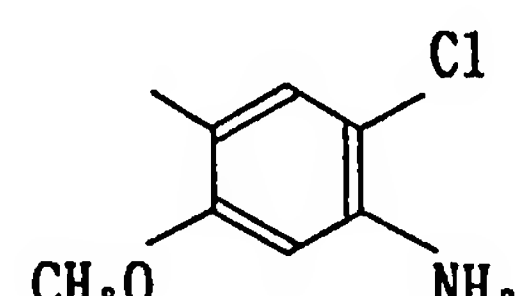
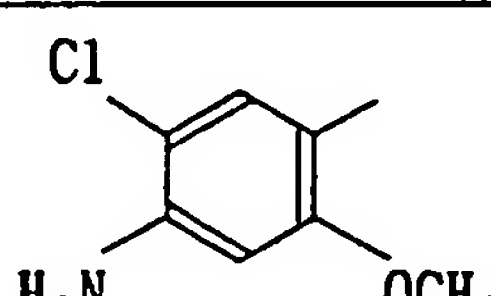
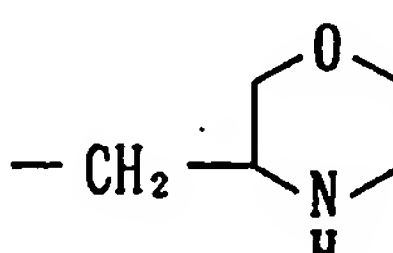
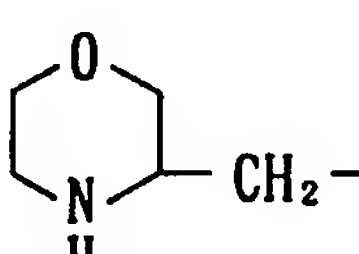
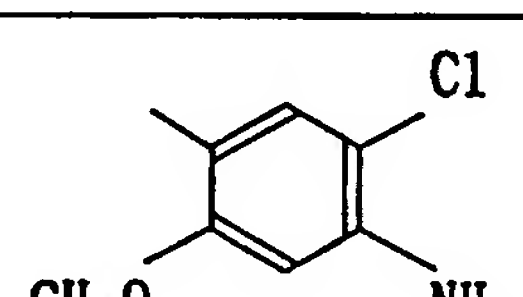
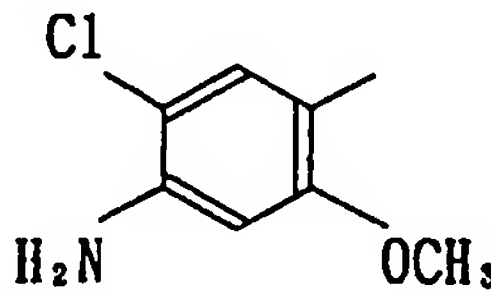
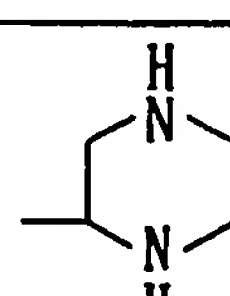
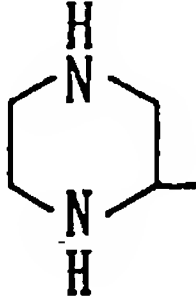
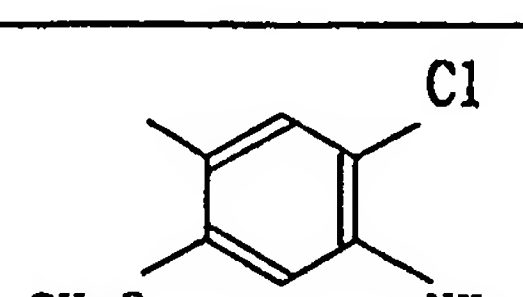
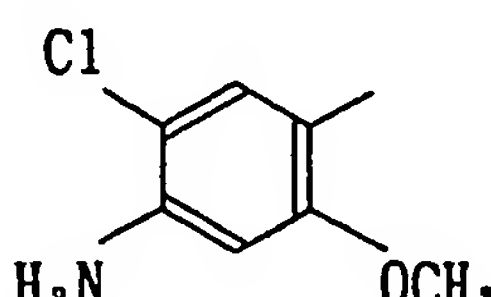
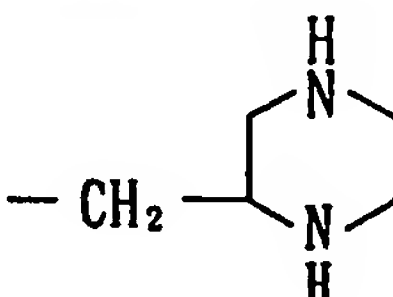
実施例 番 号	R ¹	R ²
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		

表 2 (つづき)

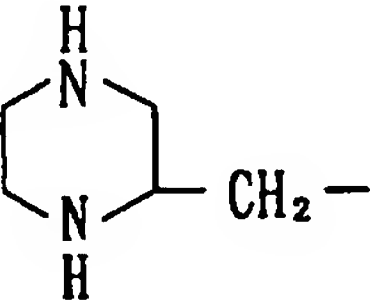
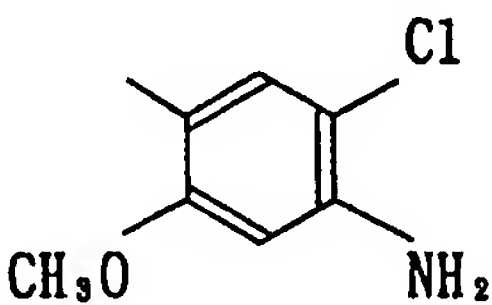
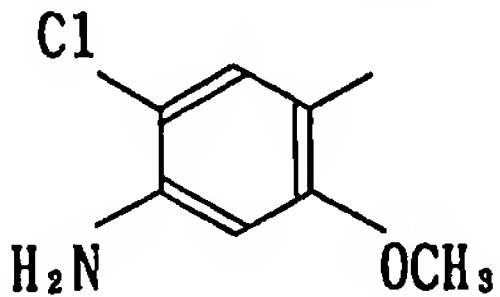
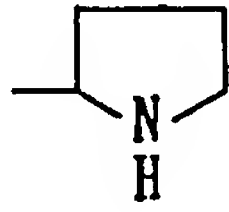
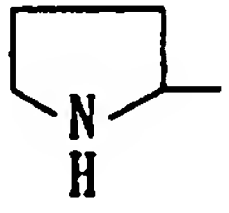
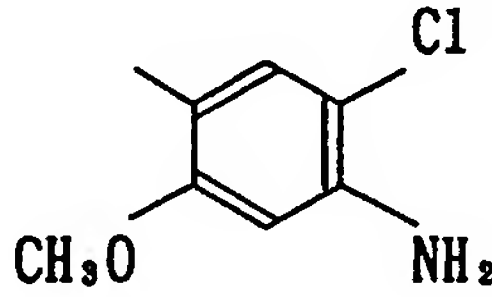
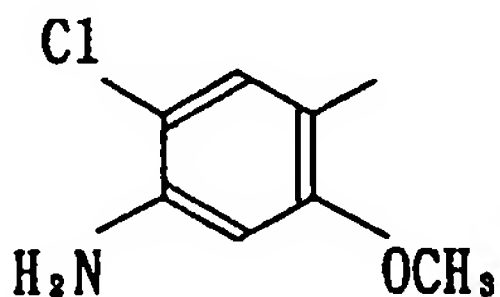
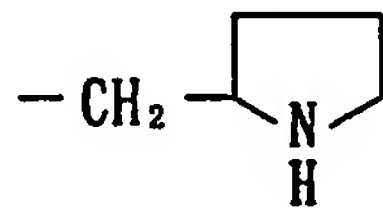
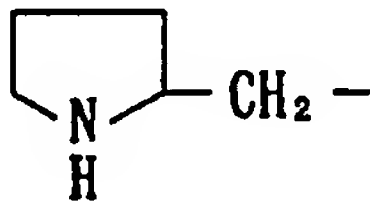
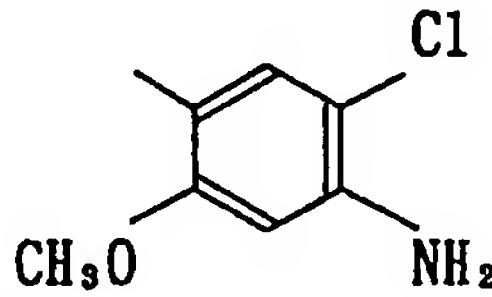
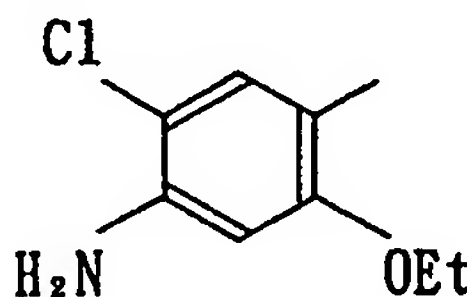
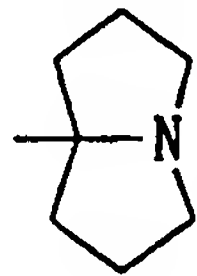
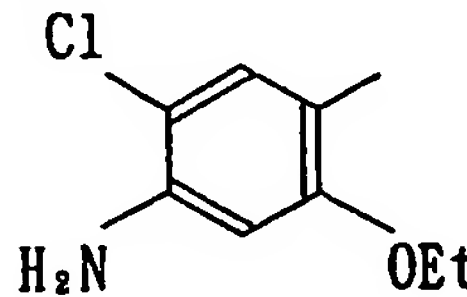
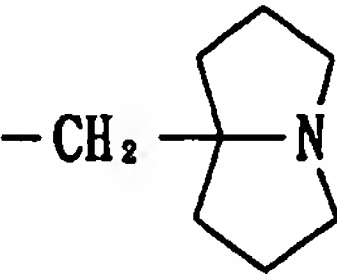
実施例 番号	R ¹	R ²
147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		

表 2 (つづき)

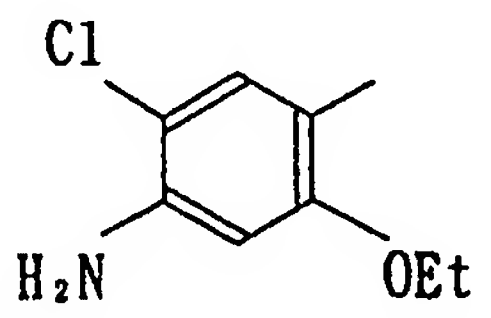
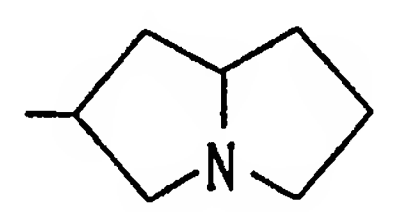
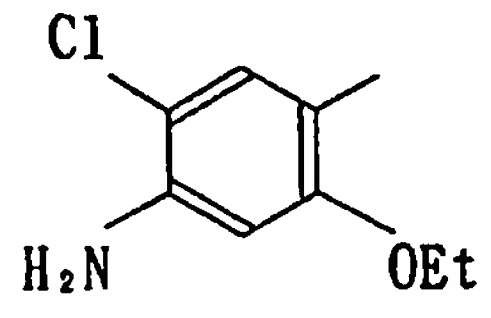
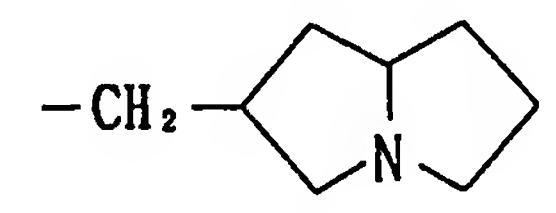
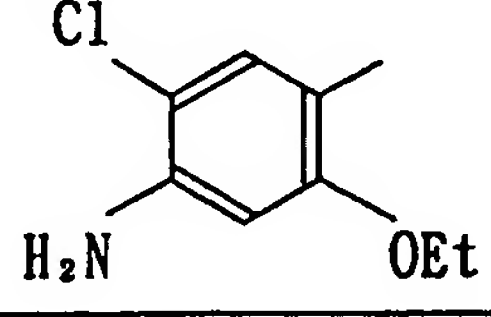
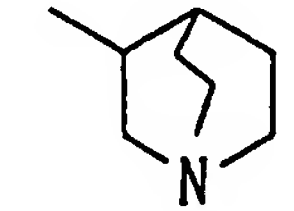
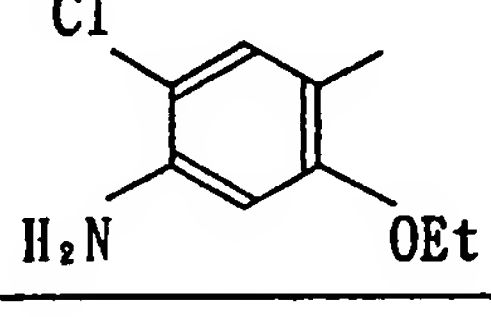
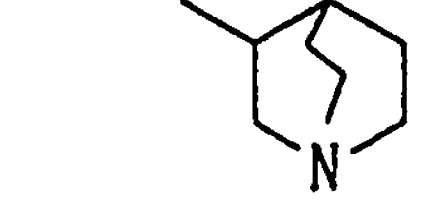
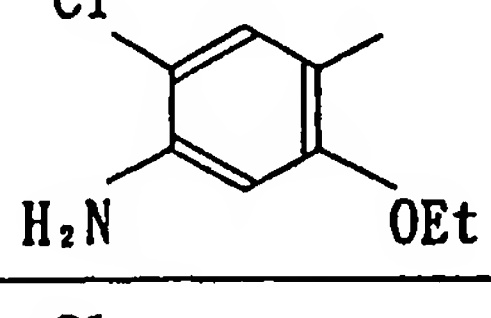
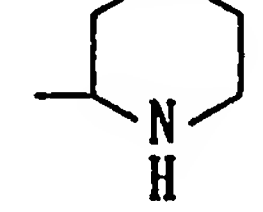
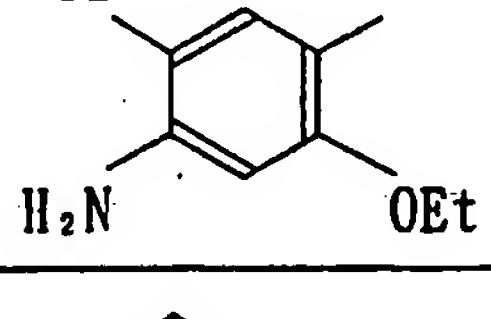
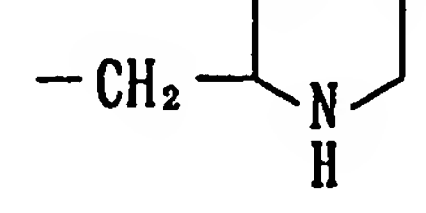
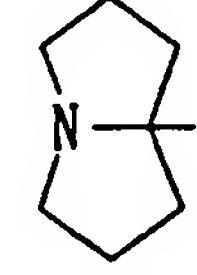
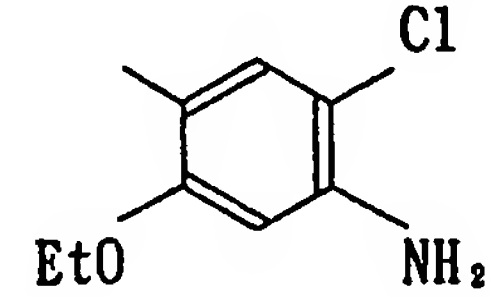
実施例 番号	R ¹	R ²
154		
155		
156		
157		
158		
159		
160		

表 2 (つづき)

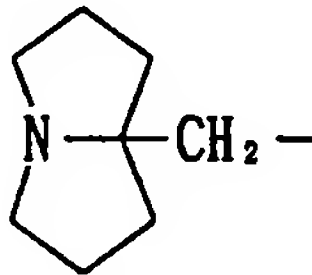
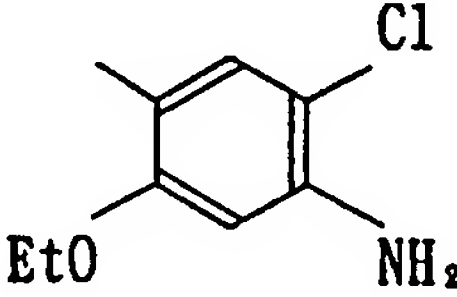
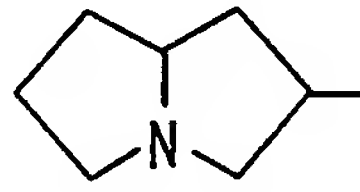
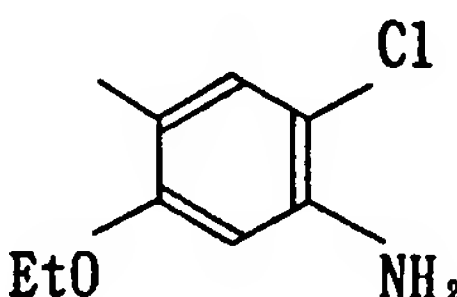
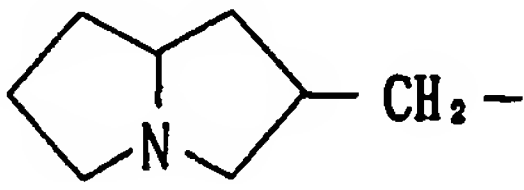
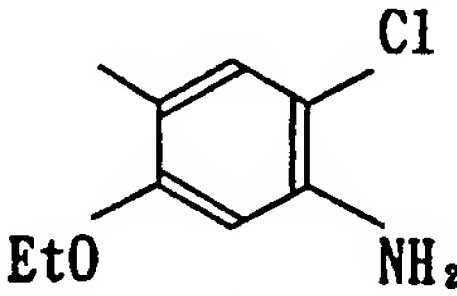
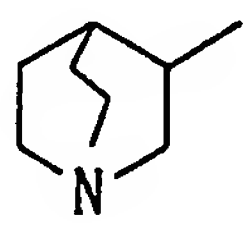
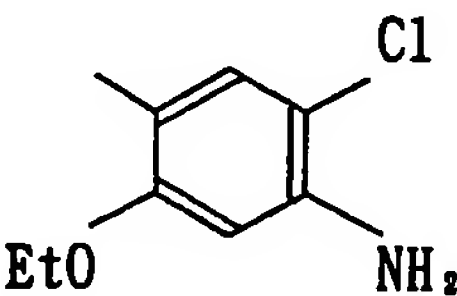
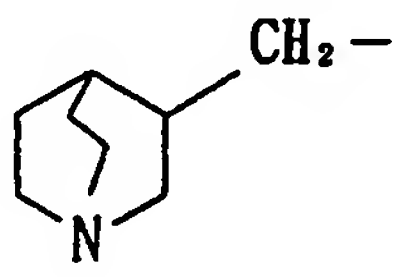
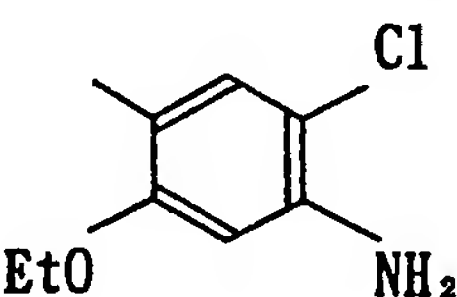
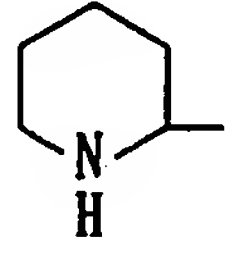
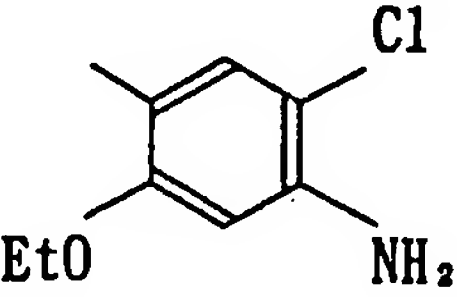
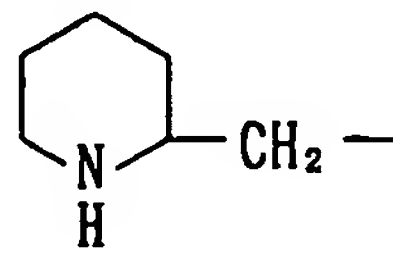
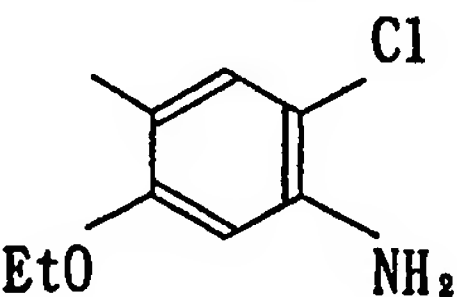
実施例 番号	R ¹	R ²
161		
162		
163		
164		
165		
166		
167		

表 2 (つづき)

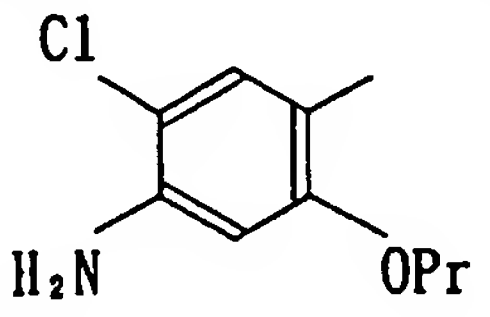
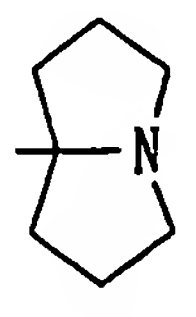
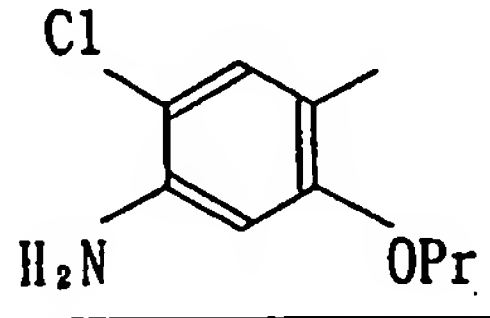
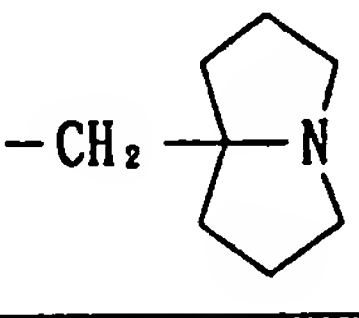
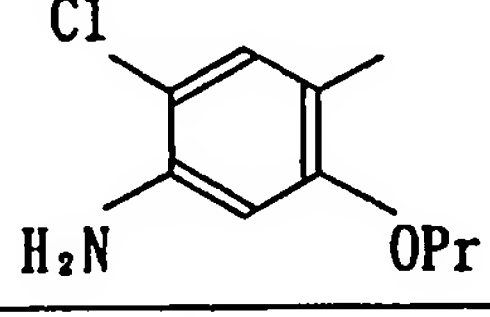
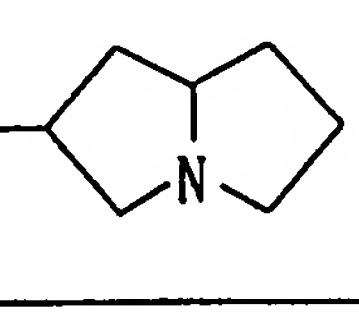
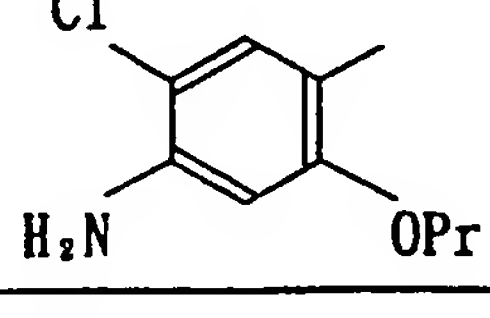
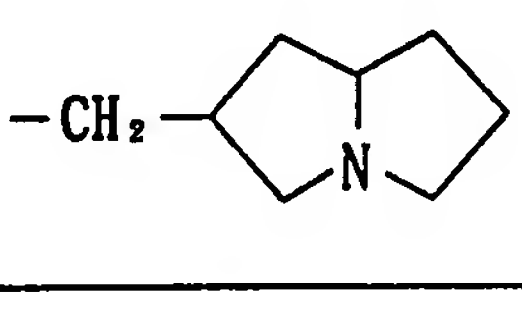
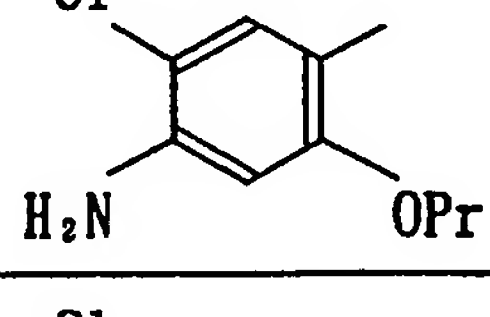
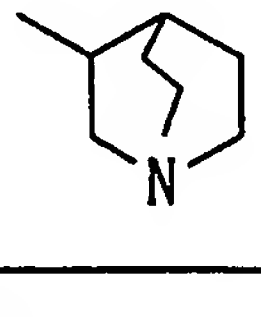
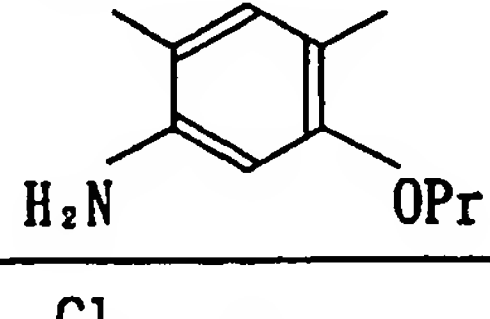
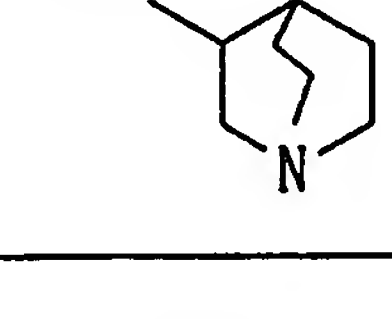
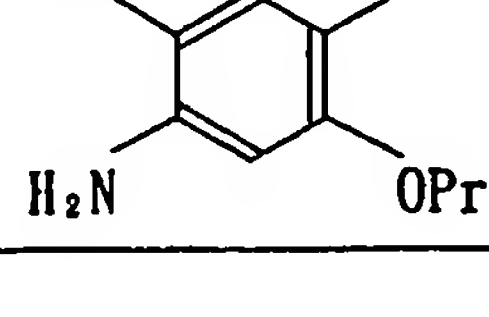
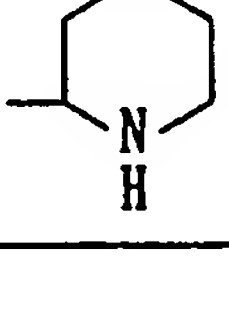
実施例 番号	R ¹	R ²
168		
169		
170		
171		
172		
173		
174		

表 2 (つづき)

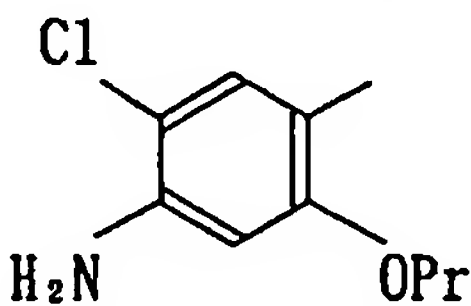
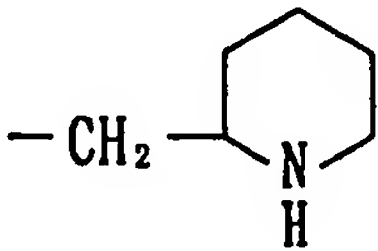
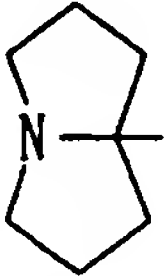
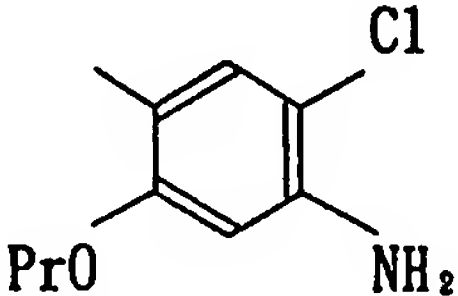
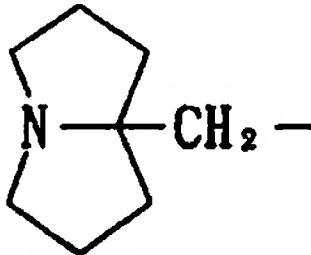
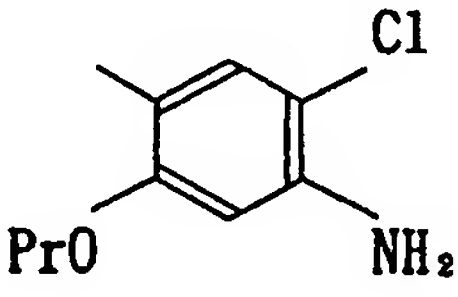
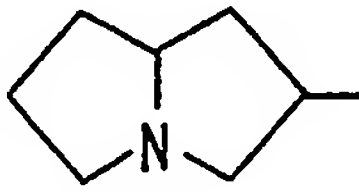
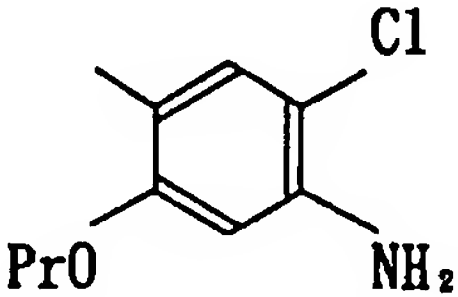
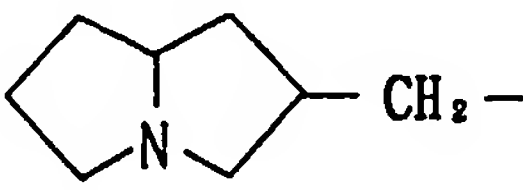
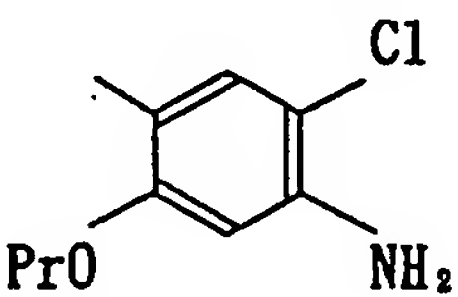
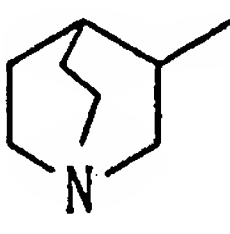
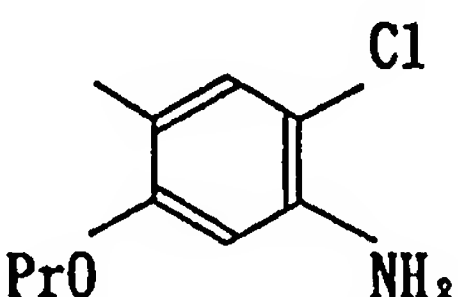
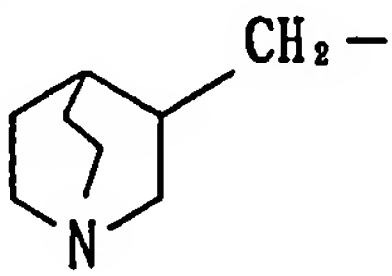
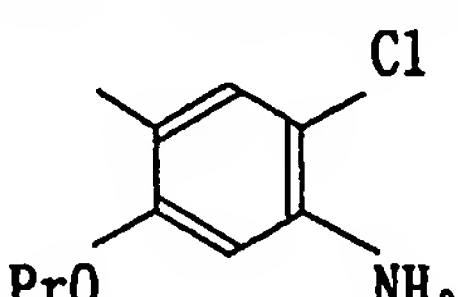
実施例 番号	R ¹	R ²
175		
176		
177		
178		
179		
180		
181		

表 2 (つづき)

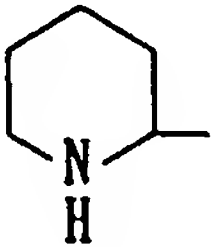
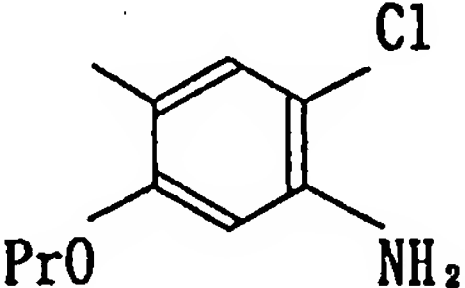
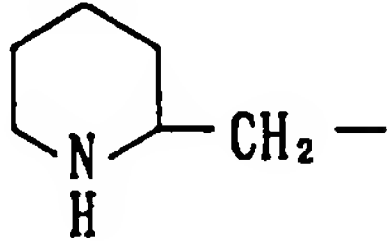
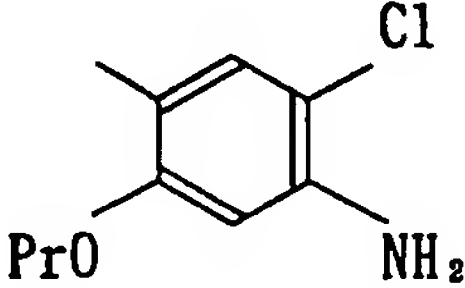
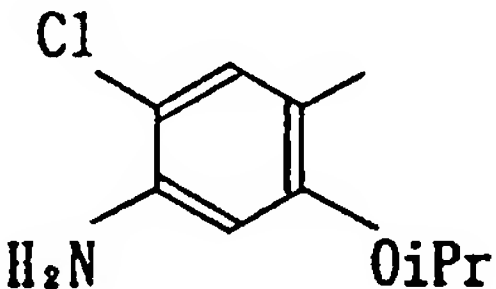
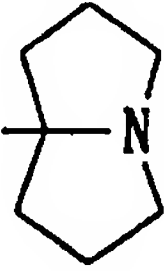
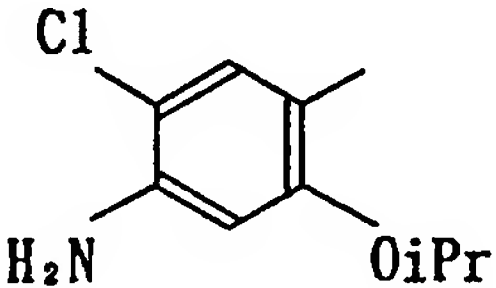
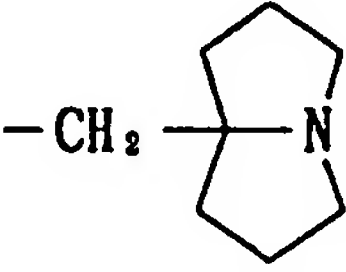
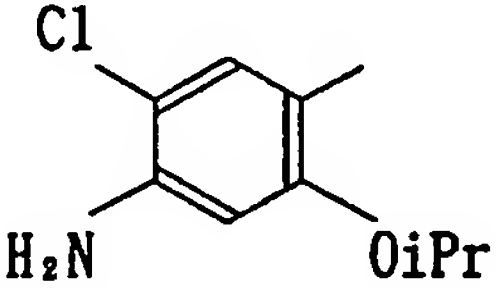
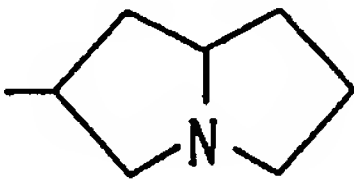
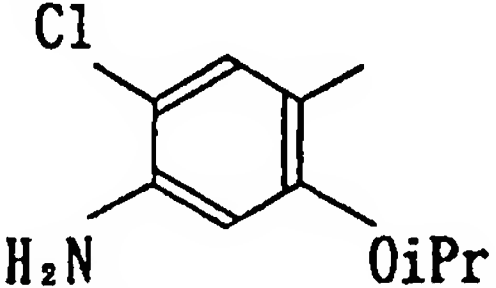
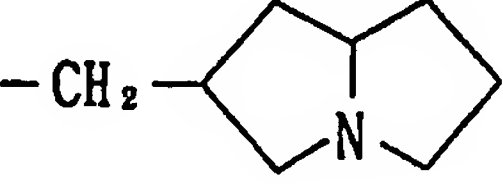
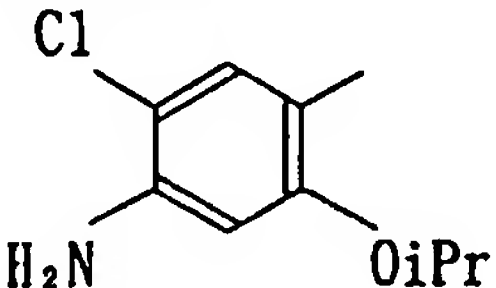
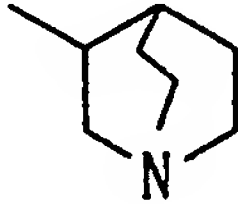
実施例 番 号	R ¹	R ²
182		
183		
184		
185		
186		
187		
188		

表 2 (つづき)

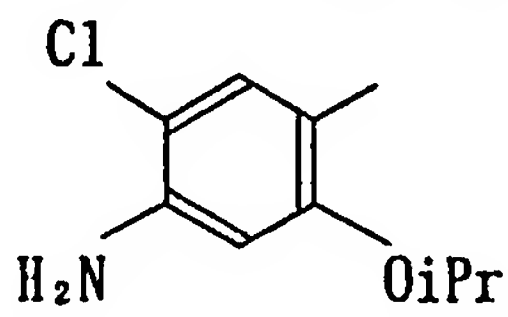
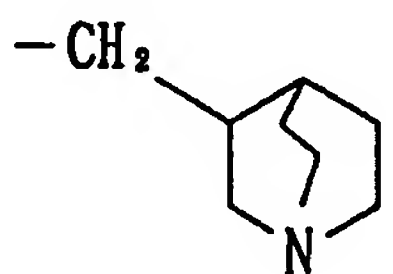
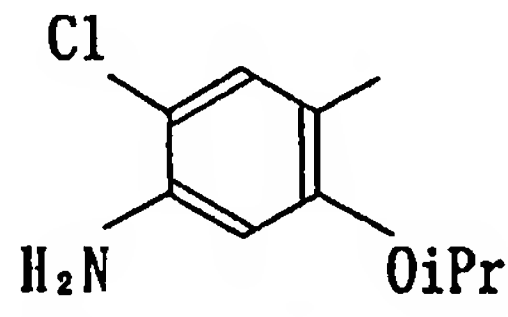
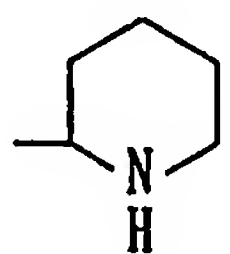
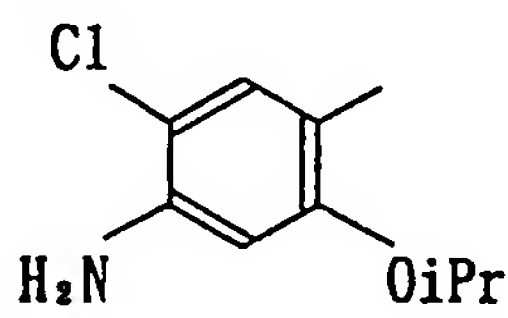
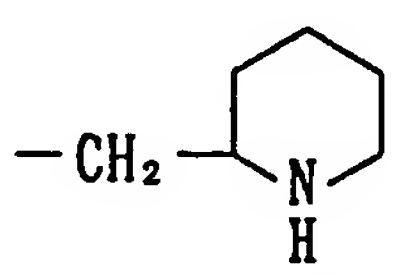
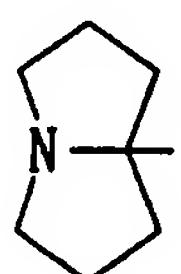
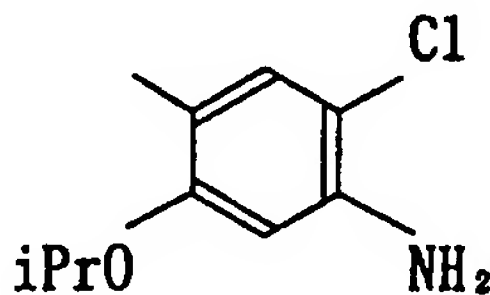
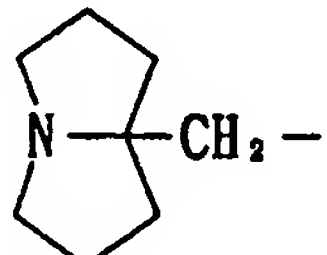
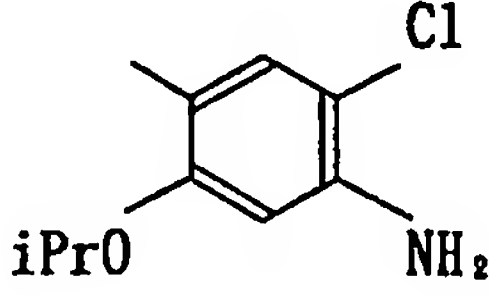
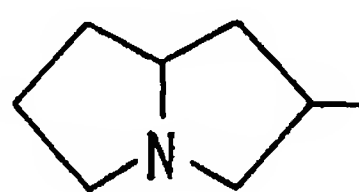
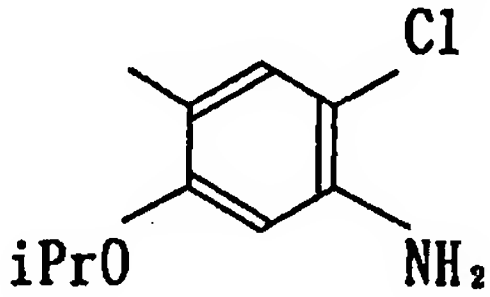
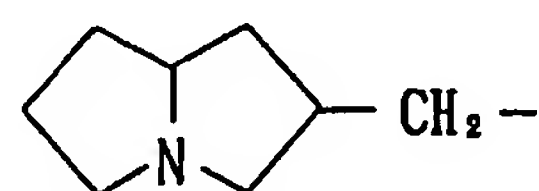
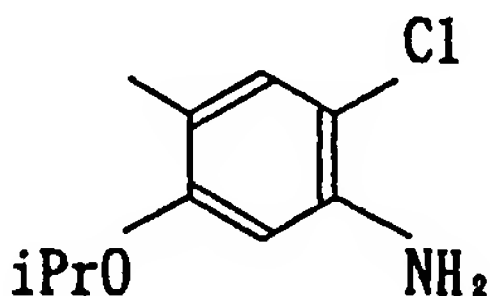
実施例 番号	R ¹	R ²
189		
190		
191		
192		
193		
194		
195		

表 2 (つづき)

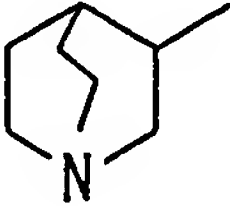
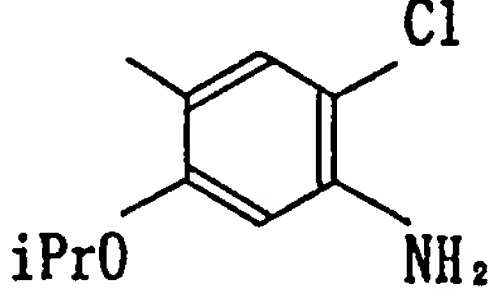
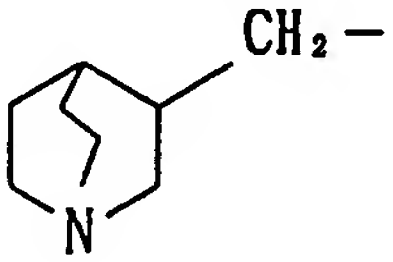
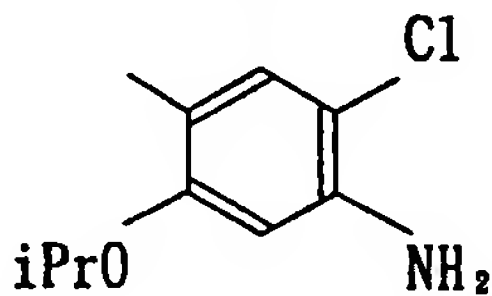
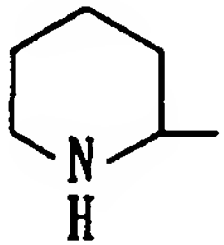
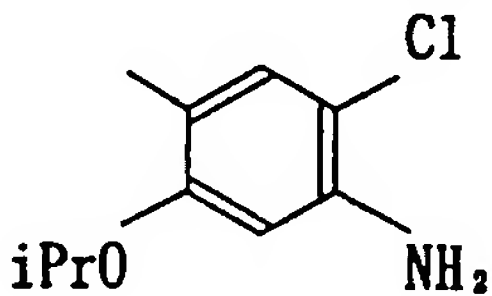
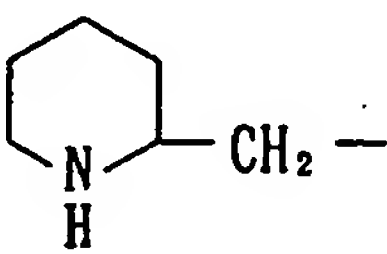
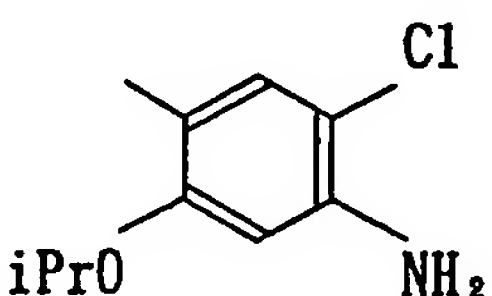
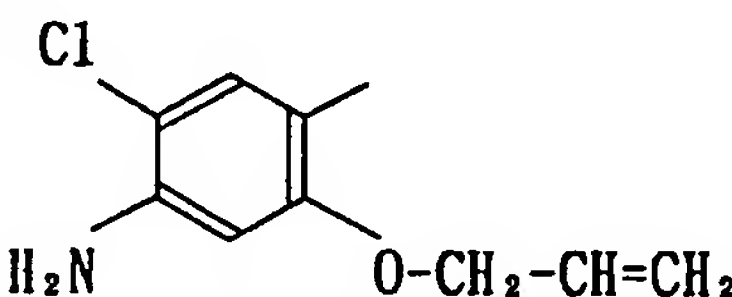
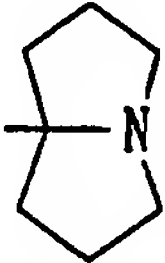
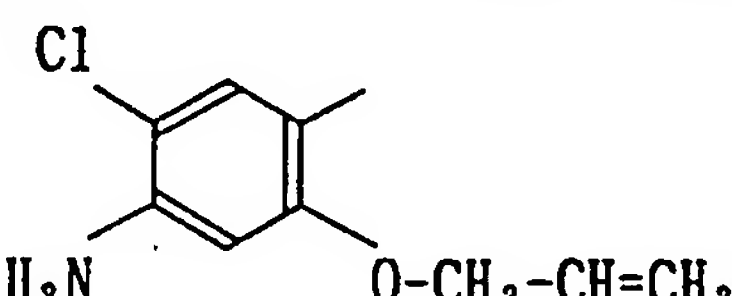
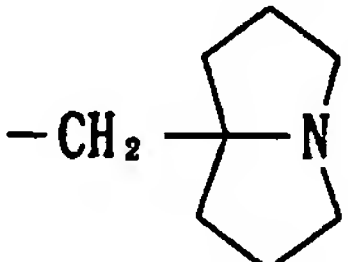
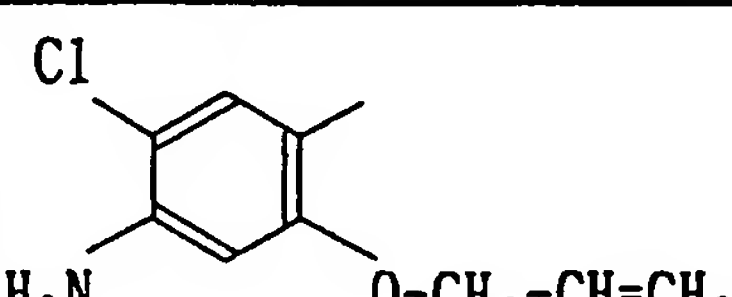
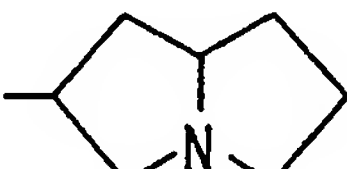
実施例 番号	R ¹	R ²
196		
197		
198		
199		
200		
201		
202		

表 2 (つづき)

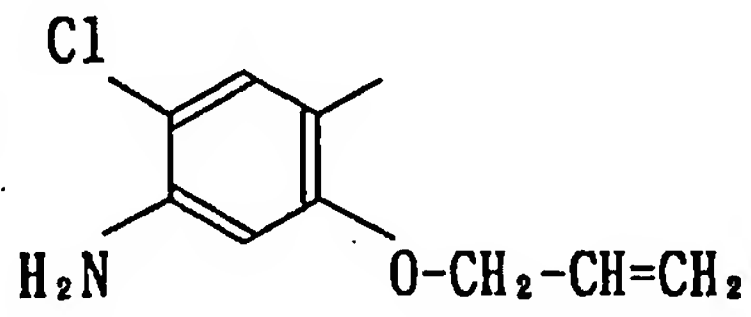
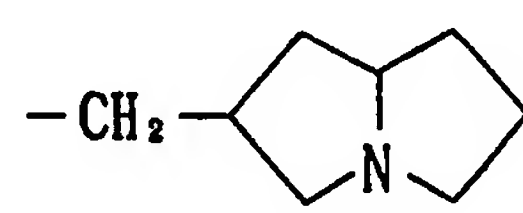
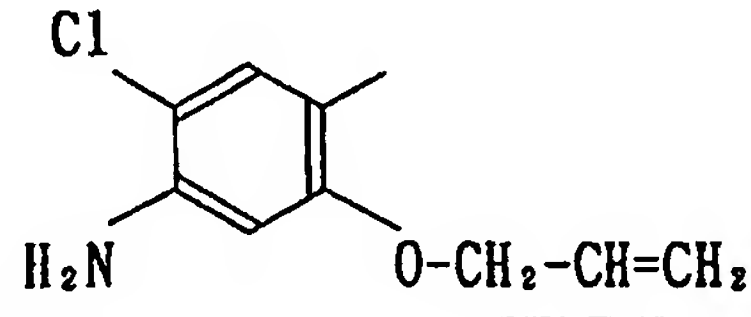
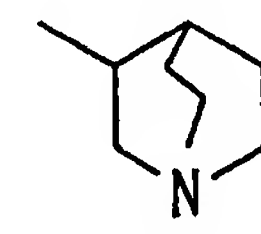
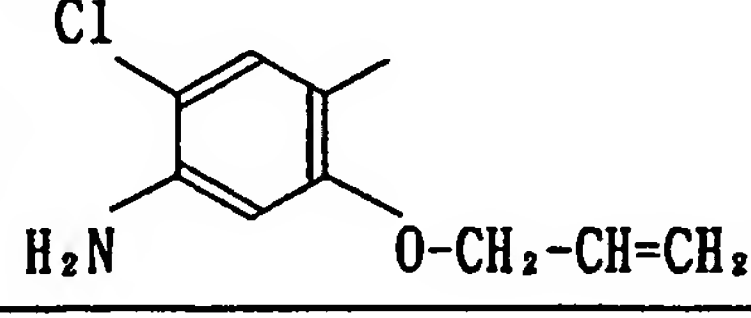
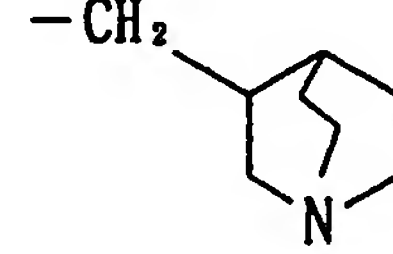
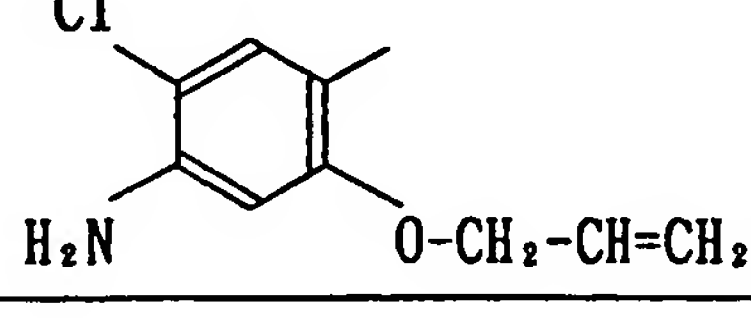
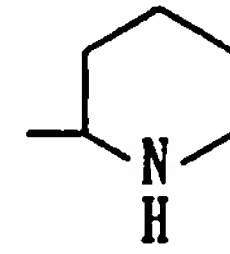
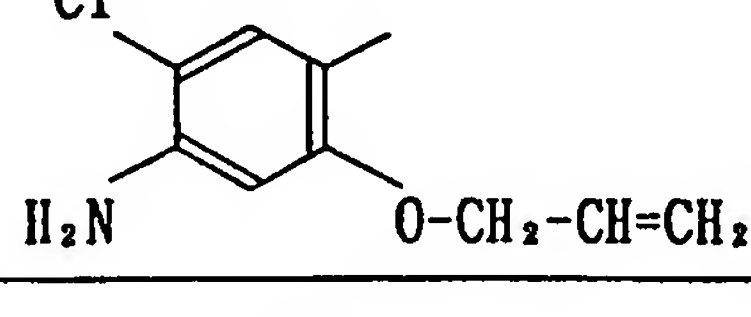
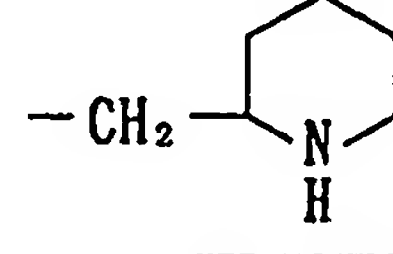
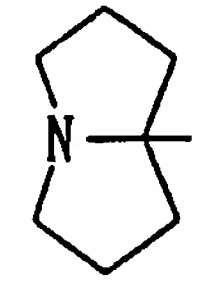
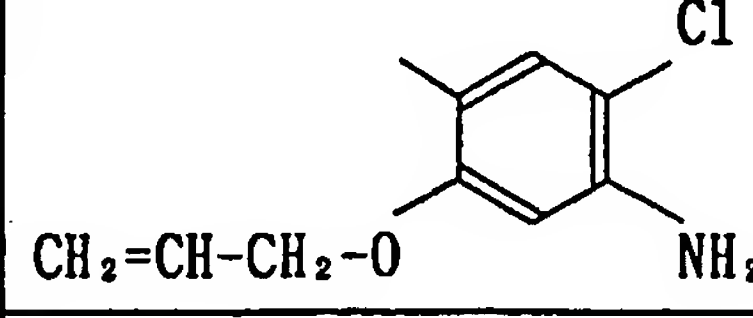
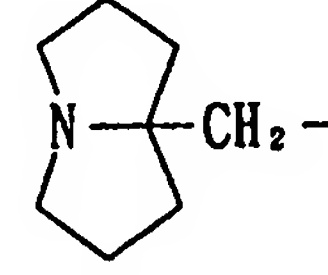
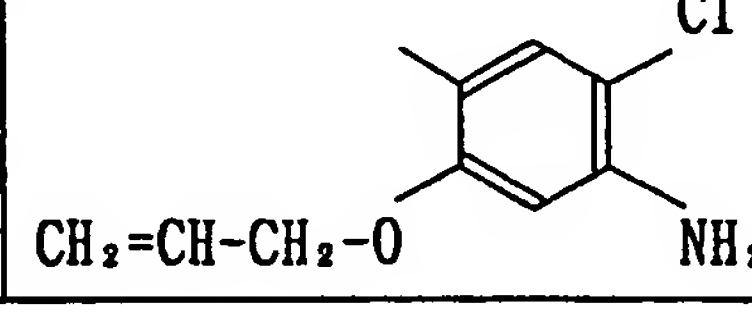
実施例 番号	R ¹	R ²
203		
204		
205		
206		
207		
208		
209		

表 2 (つづき)

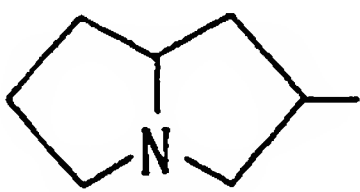
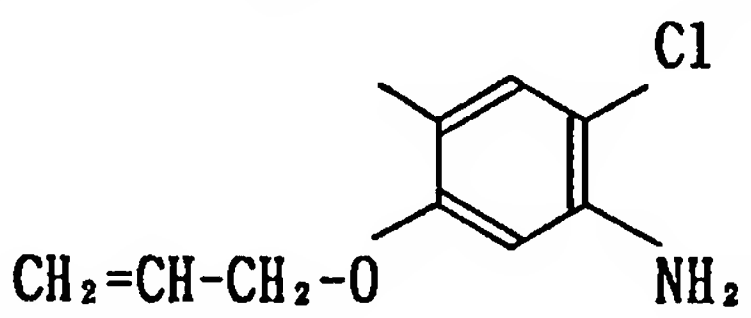
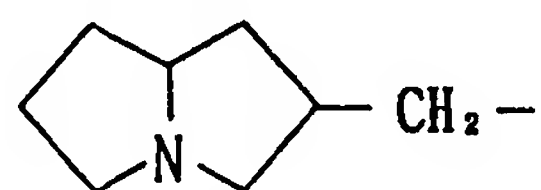
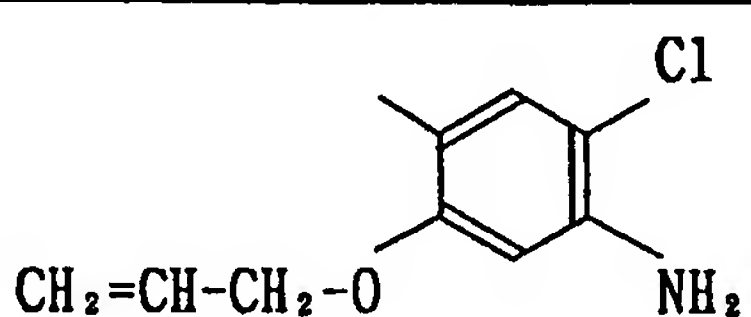
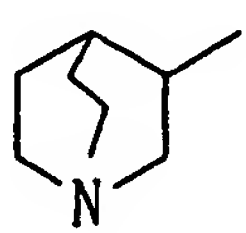
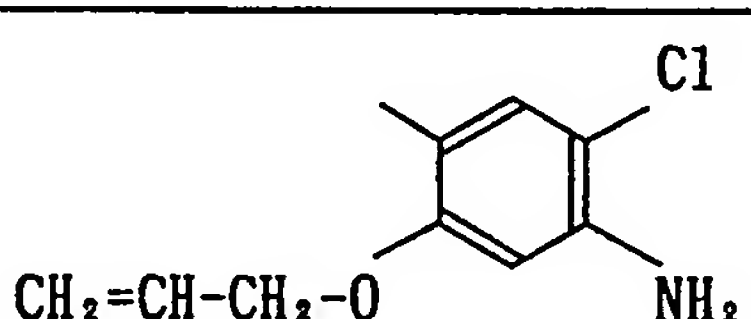
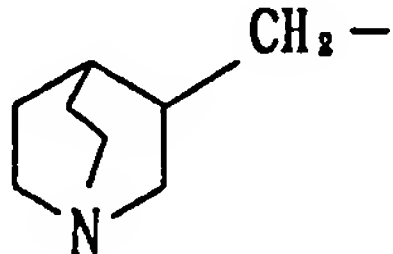
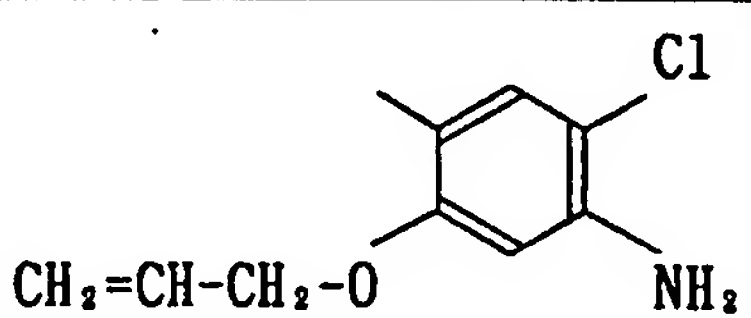
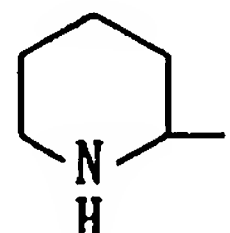
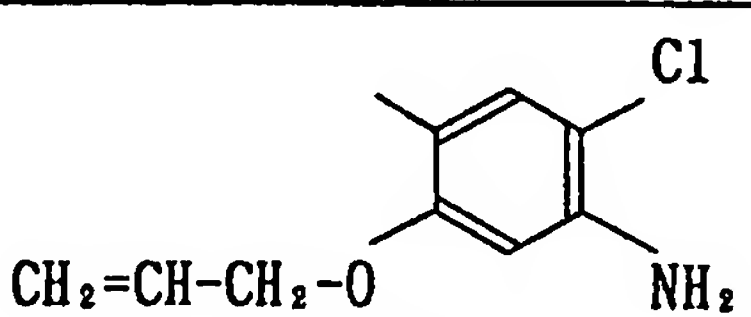
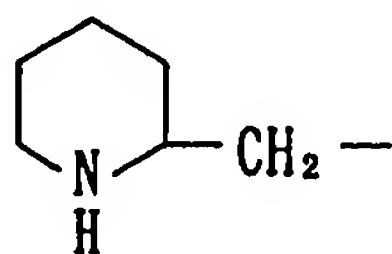
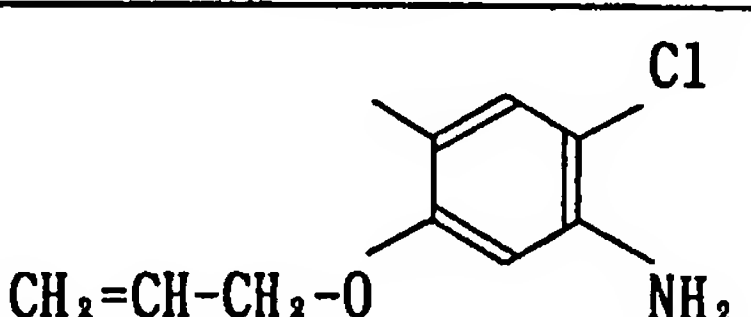
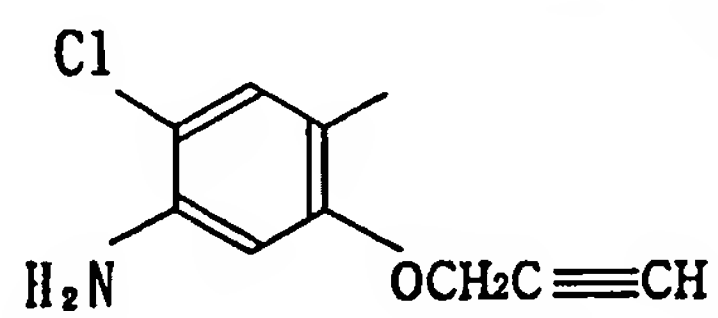
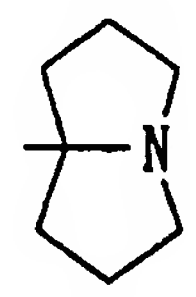
実施例 番号	R ¹	R ²
210		
211		
212		
213		
214		
215		
216		

表 2 (つづき)

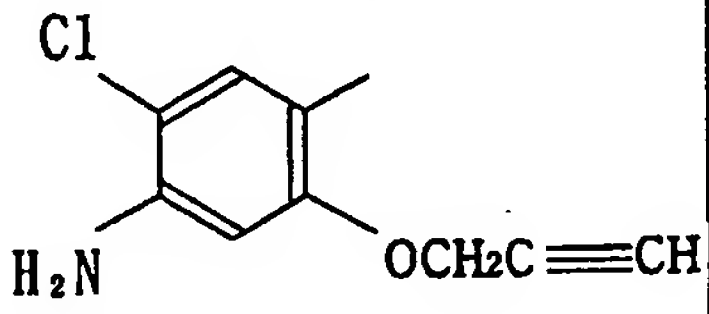
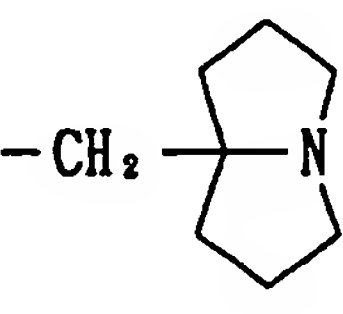
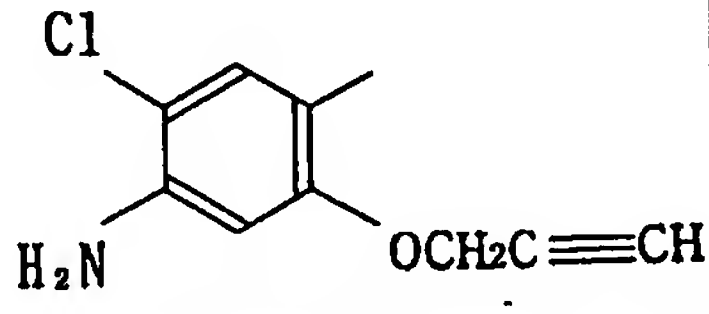
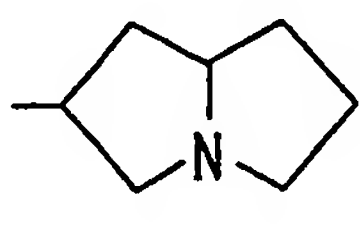
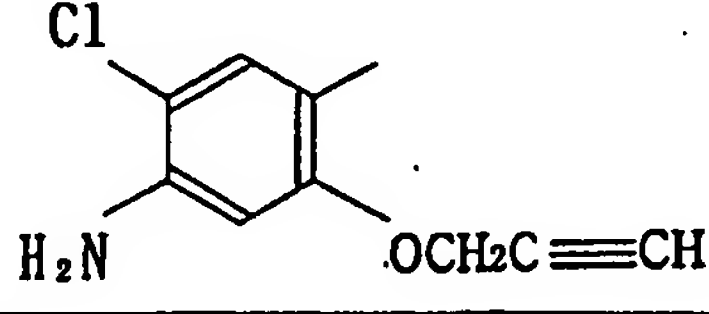
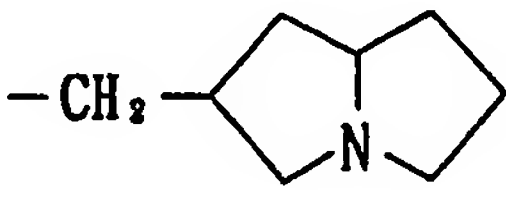
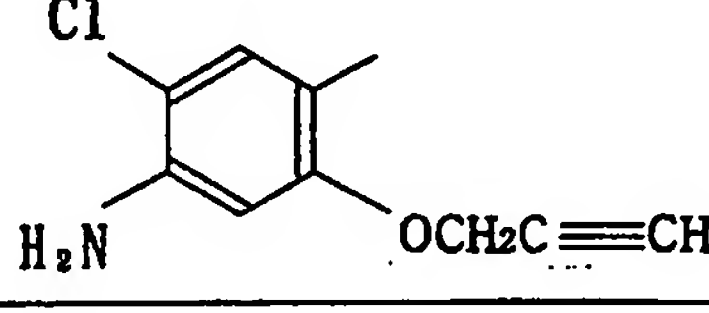
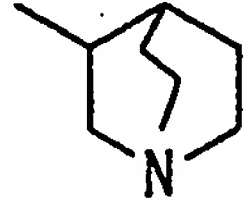
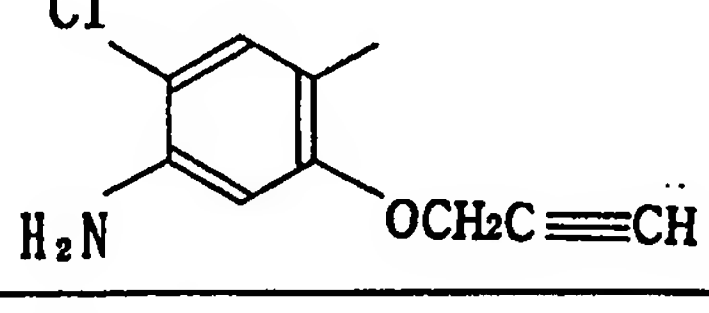
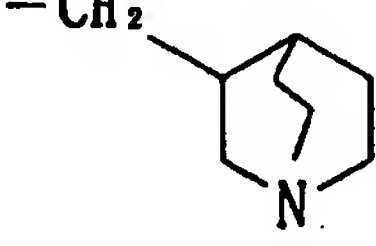
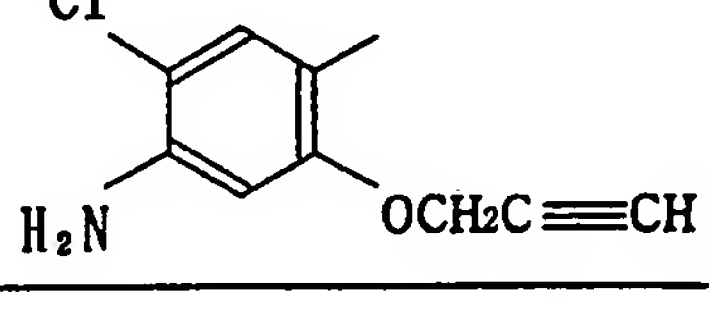
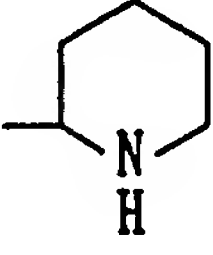
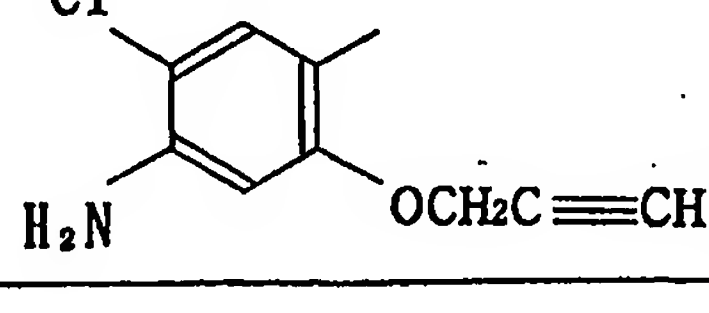
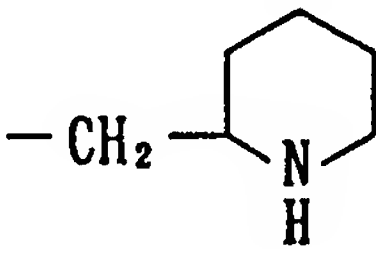
実施例 番号	R ¹	R ²
217		
218		
219		
220		
221		
222		
223		

表 2 (つづき)

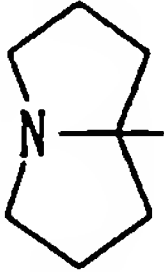
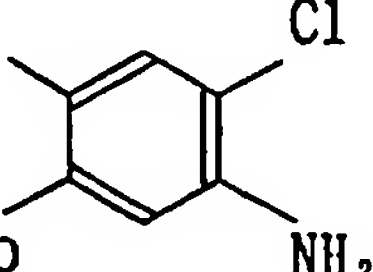
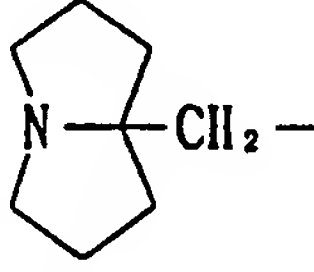
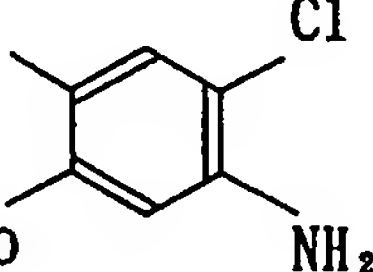
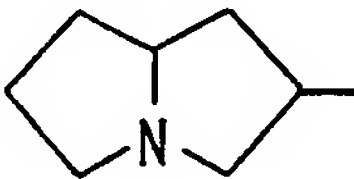
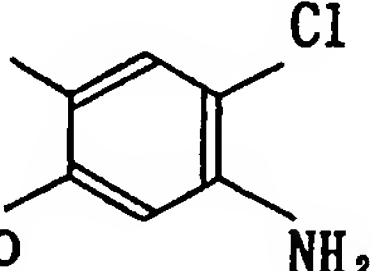
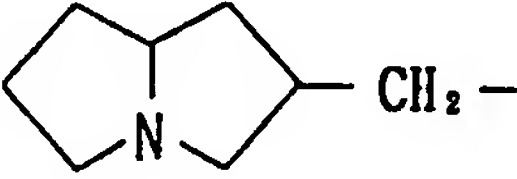
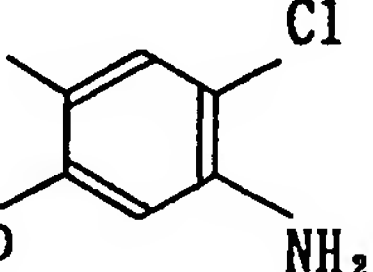
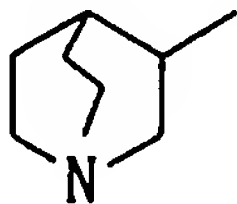
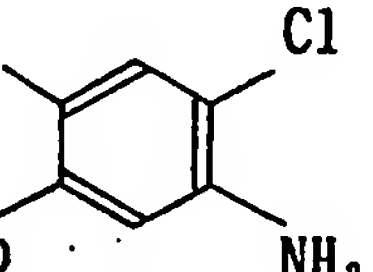
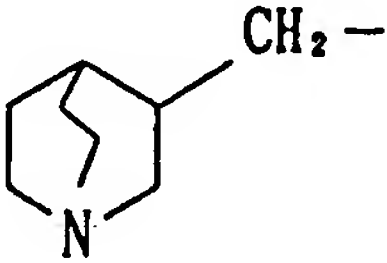
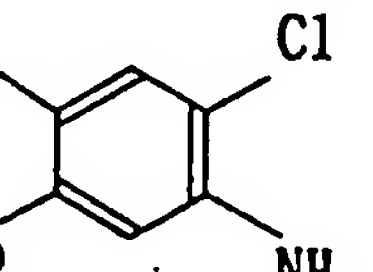
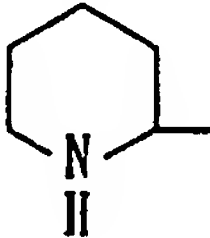

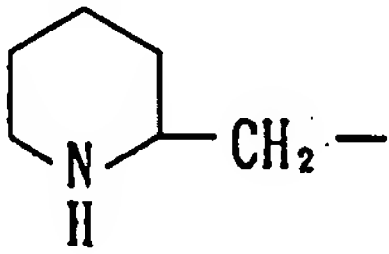
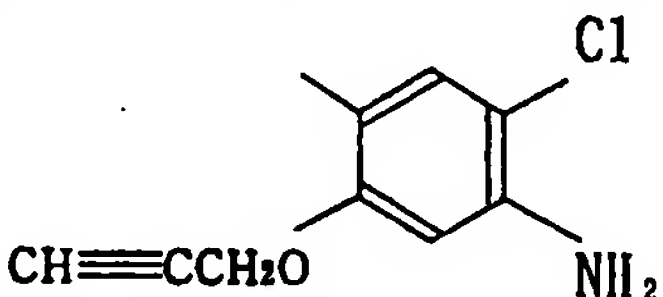
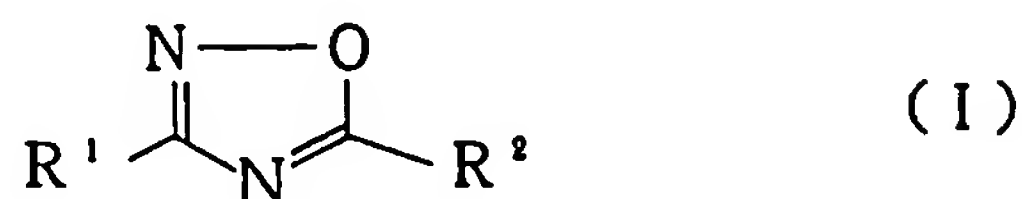
実施例 番号	R ¹	R ²
224		 $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$
225		 $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$
226		 $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$
227		 $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$
228		 $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$
229		 $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$
230		 $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$

表 2 (つづき)

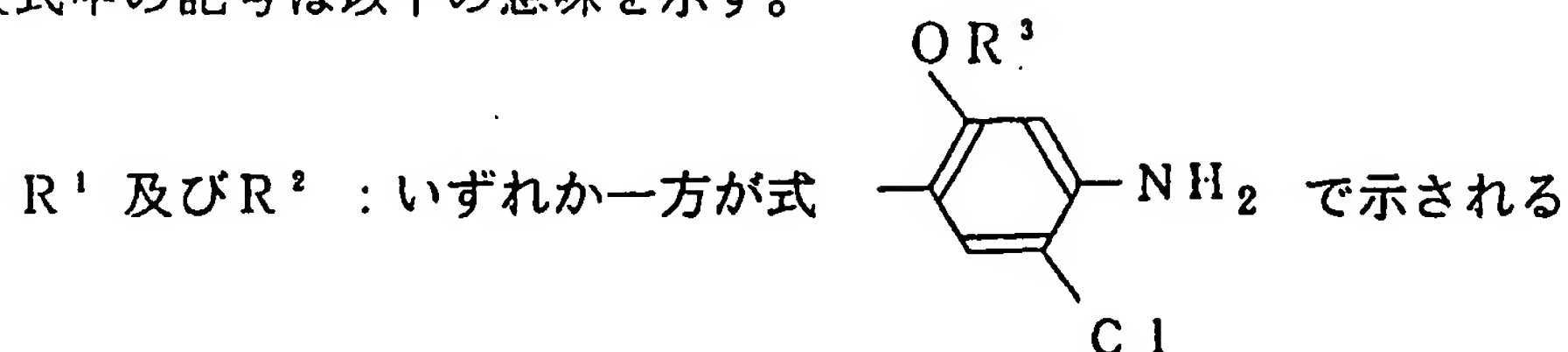
実施例 番号	R ¹	R ²
231		

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示されるオキサジアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は以下の意味を示す。



基、他方が式 ---A---Het で示される基、

A : 単なる結合又は低級アルキレン基、

15 Het : 少なくとも窒素原子を1つ含み、環上の炭素原子で ---A--- と結合する単環、縮合又は架橋のヘテロ環基、

R³ : 低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基。]

2. Het が単環式含窒素ヘテロ環基、又は縮合若しくは架橋型の二環式含窒素ヘテロ環基であって、その環上の炭素原子で ---A--- と結合したものである請求項1記載の化合物。

20 3. Het が窒素原子1乃至2個を含む単環式含窒素非芳香族ヘテロ環基、又は窒素原子1乃至2個を含む縮合若しくは架橋型の二環式含窒素非芳香族ヘテロ環基であって、その環上の炭素原子で ---A--- と結合したものである請求項2記載の化合物。

25 4. Het が、ピペリジル基、ピロリジジニル基、インドリジジニル基、テトラヒドロピラゾロ [1, 2-a] ピラゾリル基、テト

ラヒドロベンズイミダゾリル基、キヌクリジニル基、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクチル基であって、その環上の炭素原子で-A-と結合したものである請求項3記載の化合物。

5. 立体異性形である請求項1乃至4項のいずれかに記載の化合物。

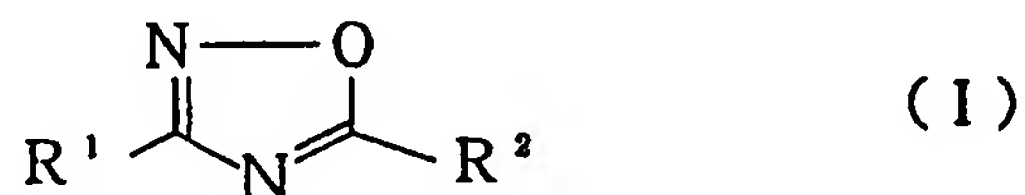
6. 3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-アザビシクロ[3. 3. 0]オクト-5-イル)メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール又はその製薬学的に許容される塩。

7. 3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-アザビシクロ[3. 3. 0]オクト-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール又はその製薬学的に許容される塩。

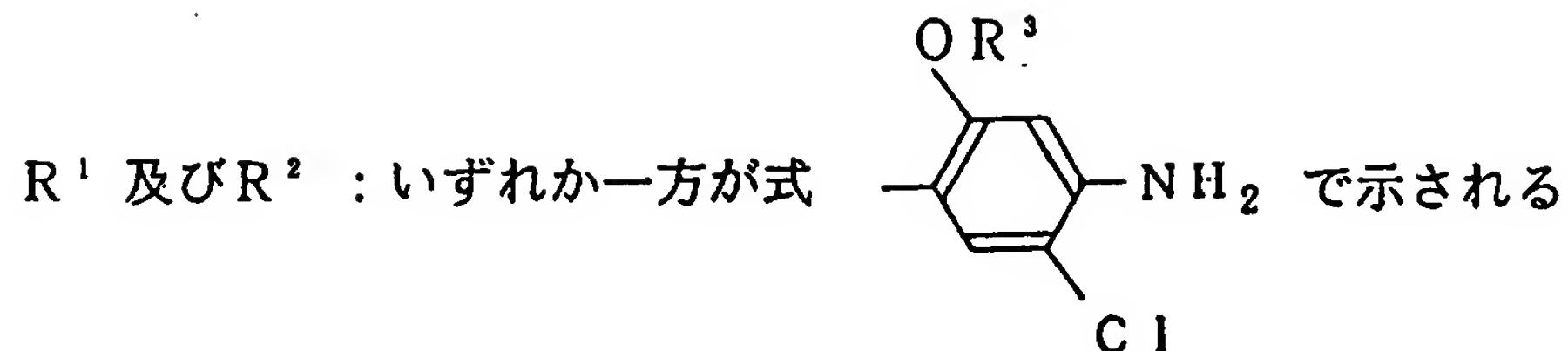
8. 3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(2-ピペリジルメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール又はその製薬学的に許容される塩。

9. 5-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール又はその製薬学的に許容される塩。

10. 下記一般式(I)で示されるオキサジアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。



[式中の記号は以下の意味を示す。]



基、他方が式 $-A-Het$ で示される基、

A : 単なる結合又は低級アルキレン基、

Het : 少なくとも窒素原子を 1 つ含み、環上の炭素原子で $-A-$ と結合する単環、縮合又は架橋のヘテロ環基、

10 R^3 : 低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基。]

1 1. 5-HT₄ 作動薬である請求項 1 0 記載の医薬組成物。

1 2. 中枢神経系障害の予防及び／又は治療剤である請求項 1 1 記載の医薬組成物。

1 3. 消化管運動障害の予防及び／又は治療剤である請求項 1 1 記載の医薬組成物。

15 1 4. 心機能不全に伴なう疾患の予防及び／又は治療剤である請求項 1 1 記載の医薬組成物。

1 5. 泌尿器系疾患の予防及び／又は治療剤である請求項 1 1 記載の医薬組成物。

20 1 6. 抗侵害剤である請求項 1 1 記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/00888

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁶ C07D413/04, 413/06, A61K31/41, 31/435, 31/44, 31/445, 31/495, 31/55 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁵ C07D413/04, 413/06, A61K31/41, 31/435, 31/44, 31/445, 31/495, 31/55 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS Online		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, A1, 93/02677 (Smith-Kline Beecham P. L. C.), February 18, 1993 (18. 02. 93), All pages, particularly page 20, example 14 & EP, A, 596933 & AU, A, 9223634	1-10 11-16
A	JP, A, 1-268687 (Merck Sharp and Dom Ltd.), October 26, 1989 (26. 10. 89), All pages & EP, A, 328200 & AU, A, 2986089 & US, A, 4952587 & US, A, 5041456	1-16
A	JP, A, 6-100558 (Merck Sharp and Dom Ltd.), April 12, 1994 (12. 04. 94), All pages, particularly examples 7, 40, 75 to 80 & EP, A, 438230 & US, A, 531703 & CA, A, 2034189	1-16
A	JP, A, 5-97850 (Eli Lilly and Co.), April 20, 1993 (20. 04. 93), All pages, particularly example 12 & EP, A, 506369 & US, A, 5244911	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search December 20, 1994 (20. 12. 94)		Date of mailing of the international search report February 7, 1995 (07. 02. 95)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00888

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& CA, A, 2064363	
A	JP, A, 5-97849 (Eli Lilly and Co.), April 20, 1993 (20. 04. 93), All pages, particularly examples 12, 27 & EP, A, 506363 & US, A, 5244912 & CA, A, 2064384	1-16
A	Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 36, No. 11, 1993 (Washington, DC), Street et al., "Synthesis and Stereonegic Activity of 5- (oxadiazolyl)tryptamines: Patent Agonists for 5-HT _{1D} Receptors" Pages 1529 to 1538	1-16

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl.⁸ C07D413/04, 413/06, A61K31/41, 31/435, 31/44, 31/445, 31/495, 31/55</p>		
<p>B. 調査を行った分野</p>		
<p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl.⁸ C07D413/04, 413/06, A61K31/41, 31/435, 31/44, 31/445, 31/495, 31/55</p>		
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>		
<p>国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAS Online</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, A1, 93/02677 (Smith-Kline Beecham P. L. C.), 18, 2月, 1993 (18, 02, 93), 全頁, 特に第20頁, 例14 & EP, A, 596933 & AU, A, 9223634	1-10 11-16
A	JP, A, 1-268687 (メルク シャープ エンド ドーム リミテッド), 26, 10月, 1989 (26, 10, 89), 全頁 & EP, A,	1-16
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>		
<p>国際調査を完了した日</p> <p>20. 12. 94</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>07.02.95</p>
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>星 野 紹 英 ㊟</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3453</p>

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	328200&AU, A, 2986089&US, A, 4952587 &US, A, 5041456	
A	JP, A, 6-100558 (メルク シャープ エンド ドーム リミテッド), 12. 4月. 1994 (12. 04. 94), 全頁, 特に例 7, 40, 75-80&EP, A, 438230&US, A, 531703& CA, A, 2034189	1-16
A	JP, A, 5-97850 (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 20. 4月. 1993 (20. 04. 93), 全頁, 特に例 12& EP, A, 506369&US, A, 5244911&CA, A, 2064363	1-16
A	JP, A, 5-97849 (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 20. 4月. 1993 (20. 04. 93), 全頁, 特に例 12, 27 &EP, A, 506363&US, A, 5244912&CA, A, 2064384	1-16
A	Journal of Medicinal Chemistry, 第36巻第11 号, 1993 (Washington, DC), Street et al., 「Synthesis and Stereonegic Activity of 5-(oxadiazolyl)tryptamines: patent Agonists for 5-HT _{1D} Receptors」 第1529頁-第1538頁	1-16